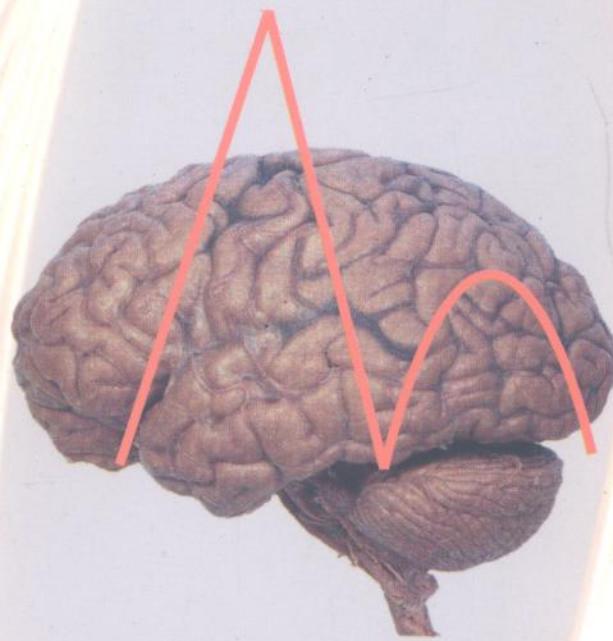




TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN THẦN KINH



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Ô N
Y
K
I
N
E

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN THẦN KINH**

ĐỘNG KINH

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2005**

DANH SÁCH CÁC TÁC GIẢ

Chủ biên: PGS.TS. Lê Quang Cường

Chủ nhiệm Bộ môn Thần kinh – Trường Đại học Y Hà Nội

Tham gia biên soạn:

1. TS. Alan Pegna – Đơn vị Tâm lý thần kinh – Khoa Thần kinh – Bệnh viện Đại học Cantonal, Genève – Thụy Sỹ
2. GS. Alexis Arzimanoglou – Khoa Thần kinh nhi-Bệnh viện Robert-Debré, Paris – Cộng hòa Pháp
3. TS. Bùi Mỹ Hạnh – Bộ môn Sinh lý học – Trường Đại học Y Hà Nội.
4. GS.TS. Lê Đức Hinh – Khoa Thần kinh – Bệnh viện Bạch Mai – Hà Nội
5. TS. Marie-Dominique Martory – Khoa Thần kinh – Bệnh viện Đại học Cantonal, Genève – Thụy Sỹ
6. TS. Nguyễn Văn Liệu – Bộ môn Thần kinh – Trường Đại học Y Hà Nội
7. ThS. Trần Viết Lực – Bộ môn Thần kinh – Trường Đại học Y Hà Nội
8. PGS.TS. Nguyễn Phương Mỹ – Bộ môn Thần kinh – Trường Đại học Y Hà Nội
9. BS. Olivier Delalande – Hiệp hội Adolphe – Bệnh viện Rothschild, Paris – Cộng hòa Pháp
10. GS.TS. Peter W. Kaplan – Khoa Thần kinh – Bệnh viện Johns Hopkins, Baltimore – Mỹ
11. GS. Pierre Jallon – Đơn vị Động kinh và Điện não đồ – Bệnh viện Đại học Genève, Thụy Sỹ
12. GS. Pièrre Genton – Trung tâm Nghiên cứu Động kinh Saint Paul, Marseille – Cộng hòa Pháp
13. BS. Pièrre Thomas – Khoa Thần kinh-Bệnh viện Đại học Pasteur, Nice – Cộng hòa Pháp
14. BS. Nguyen T. Thien – Khoa Thần kinh- Bệnh viện Johns Hopkins, Baltimore – Mỹ
15. GS. Torbjorn Tomson – Khoa Thần kinh – Bệnh viện Đại học Karolinska Stockholm – Thụy Điển.
16. PGS.TS. Ninh Thị Úng – Khoa thần kinh – Bệnh viện Nhi trung ương – Hà Nội.

LỜI GIỚI THIỆU

Động kinh là một trong những bệnh lý thần kinh khá thường gặp trên lâm sàng. Nhờ có hàng loạt các công trình nghiên cứu hiện đại, đặc biệt là các nghiên cứu về lĩnh vực sinh học phân tử, về chẩn đoán hình ảnh... nên những hiểu biết về nguyên nhân gây bệnh, về cơ chế bệnh sinh, về phẫu thuật định vị bằng các điện cực cảm trực tiếp vào tổ chức não để xác định vị trí ổ động kinh, về các loại thuốc mới nhất để điều trị động kinh v.v. đã ngày càng được cập nhật cho các thầy thuốc lâm sàng.

Cuốn "Động kinh" này với sự tham gia của một loạt các chuyên gia, các nhà khoa học trong và ngoài nước, đã cung cấp cho người đọc những kiến thức có tính chất cập nhật và khá toàn diện về động kinh, kể cả những kiến thức cần thiết trong quá trình chăm sóc cho các bệnh nhân bị động kinh.

Chúng tôi xin vui mừng giới thiệu cùng độc giả cuốn "Động kinh", một tài liệu phục vụ cho việc giảng dạy, thực hành, một tài liệu tham khảo có giá trị, mang tính hệ thống và cập nhật.

Hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội



GS.TS. NGUYỄN LÂN VIỆT

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự cộng tác chặt chẽ của Nhà xuất bản Y học trong xuất bản cuốn sách này. Cảm ơn nhóm biên tập đã nhiệt tình tham gia biên soạn và đặc biệt xin gửi lời cảm ơn đến các chuyên gia hàng đầu trong lĩnh vực động kinh (Pierre Jallon, Pierre Genton Alan Pegna, Alexis Arzimanoglou, Marie – Dominique Martory, Olivier Delalande, Peter W. Kaplan, Pierre Thomas, Nguyen T. Thien, Torbjorn Tomson) đã dành rất nhiều thời gian quý báu để chia sẻ kinh nghiệm của mình với độc giả Việt Nam trong lĩnh vực động kinh.

Cuối cùng, xin chân thành cảm ơn công ty dược phẩm Sanofi-Aventis đã hỗ trợ cho việc xuất bản cuốn sách này.

PGS.TS. Lê Quang Cường

LỜI NÓI ĐẦU

Theo Liên hội Chống động kinh Quốc tế, tỷ lệ hiện mắc động kinh giao động ở mức 0,5%. Với tỷ lệ này, động kinh luôn là mối quan tâm của ngành y tế nhiều nước, nhất là các nước đang phát triển. Nhờ tiến bộ của khoa học - công nghệ, các nguyên nhân gây động kinh dần được phát hiện. Nhưng để có thể đưa ra một cơ chế hoàn chỉnh về bệnh sinh của loại bệnh lý này, chắc chắn còn phải tiếp tục nghiên cứu thêm.

Hiện nay, để chẩn đoán xác định động kinh, cùng với ghi điện não đồ, chủ yếu người ta vẫn dựa trên khai thác các triệu chứng lâm sàng. Trong điều trị, ngày càng có nhiều thuốc kháng động kinh được tìm ra đã giúp cải thiện đáng kể việc kiểm soát các thê động kinh. Tuy nhiên, dùng nhiều thuốc cũng đi đôi với xuất hiện thêm các tác dụng không mong muốn đặc biệt là tương tác thuốc khi dùng phối hợp.

Cuối cùng, do hiểu biết về loại bệnh lý này còn hạn chế nên ở nhiều nước, nhiều vùng, động kinh vẫn bị cộng đồng nhìn nhận không đúng mức. Tất cả điều này đã ảnh hưởng không nhỏ đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Cuốn “Động kinh” được soạn thảo với mong muốn cung cấp cho các thày thuốc làm công tác chăm sóc và điều trị bệnh nhân động kinh những hiểu biết cơ bản bao gồm: Sinh lý thần kinh liên quan đến động kinh, giả thuyết sinh lý bệnh, đặc điểm dịch tễ học, triệu chứng lâm sàng và nguyên tắc điều trị động kinh. Bên cạnh các chủ đề “kinh điển” nêu trên, với sự tham gia của các chuyên gia hàng đầu thế giới, cuốn sách còn đề cập đến một số kiến thức cập nhật rất cần thiết trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân động kinh như: Vai trò của trắc nghiệm tâm lý thần kinh trong động kinh, động kinh kháng thuốc, các cơn giật động kinh, trạng thái động kinh, động kinh ở người cao tuổi và động kinh ở phụ nữ có thai...

Mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng chắc chắn cuốn sách không tránh khỏi những thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp quý báu của bạn đọc.

Các tác giả

MỤC LỤC

Lời giới thiệu	
Lời cảm ơn	
Lịch sử nghiên cứu động kinh	11
	<i>Lê Quang Cường</i>
Chương I. Sinh bệnh học của động kinh	
	<i>Bùi Mỹ Hạnh, Lê Quang Cường</i>
Một số khái niệm cơ bản về sinh lý thần kinh	13
Cơ chế bệnh sinh của động kinh	29
Cơ chế của cơn động kinh	36
Nghiên cứu động kinh trên thực nghiệm	38
Chương II. Dịch tễ học động kinh	44
	<i>Lê Quang Cường, Pierre Jallon</i>
Các khái niệm về động kinh trong nghiên cứu dịch tễ học	44
Đối tượng nghiên cứu dịch tễ học động kinh	46
Các phương pháp nghiên cứu dịch tễ học động kinh	47
Một số dữ kiện dịch tễ học động kinh trên thế giới và trong nước	49
Chương III. Nguyên nhân của động kinh	57
	<i>Trần Viết Lực, Lê Quang Cường</i>
Đại cương	57
Các nguyên nhân động kinh thường gặp	58
Chương IV. Các xét nghiệm bổ trợ trong lĩnh vực động kinh	74
	<i>Lê Quang Cường, Marie-Dominique Martory, Alan Pegna</i>
Điện não đồ	74
Thăm khám hình thái học	84
Thăm dò bằng phỏng xạ	85
Thăm khám tâm lý học thần kinh học trong động kinh	86
Các xét nghiệm khác	92
Chương V. Phân loại và chẩn đoán động kinh	95
A. Phân loại động kinh theo cơn	95
	<i>Lê Quang Cường, Nguyễn Phương Mỹ</i>
Bảng phân loại cơn động kinh	95
Triệu chứng lâm sàng và điện não đồ của các cơn động kinh toàn bộ	97
Triệu chứng lâm sàng và điện não đồ của các cơn động kinh cục bộ	106
B. Phân loại động kinh theo hội chứng	117
	<i>Alexis Arzimanoglou, Nguyễn Văn Liệu, Ninh Thị Ứng</i>

Động kinh và hội chứng động kinh cục bộ	120
Các hội chứng động kinh toàn bộ	136
Các hội chứng động kinh không xác định được là toàn thể hay cục bộ	154
Chương VI. Các hiện tượng giả động kinh	162
<i>Nguyen T. Thien, Peter W. Kaplan</i>	
Các cơn không phải động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ	162
Các cơn không phải động kinh ở thanh thiếu niên và người trưởng thành	168
Rối loạn giấc ngủ	173
Các rối loạn vận động kịch phát	176
Migrain và động kinh	181
Các bệnh lý thần kinh khác	183
Các rối loạn kịch phát giống cơn động kinh ở người già	186
Kết luận	194
Chương VII. Điều trị động kinh	196
<i>Olivier Delalande</i>	
Điều trị bằng thuốc kháng động kinh	197
Điều trị bằng chế độ ăn	208
Phẫu thuật điều trị động kinh ở trẻ em dưới 10 tuổi	209
Chương VIII. Trạng thái động kinh	219
<i>Pierre Thomas, Lê Quang Cường</i>	
Định nghĩa và Phân loại	219
Những trạng thái động kinh cần tiên lượng ngay	222
Những trạng thái động kinh khó chẩn đoán xác định	228
Căn nguyên của các trạng thái động kinh	235
Chương IX. Một số kiến thức cập nhật liên quan đến động kinh	237
Động kinh kháng thuốc	237
<i>Pierre Genton</i>	
Tương tác thuốc kháng động kinh	248
Động kinh và thai nghén	257
<i>Lê Quang Cường</i>	
Động kinh ở người cao tuổi	266
<i>Torbjorn Tomson</i>	
Một số vấn đề tâm lý xã hội của động kinh	275
<i>Lê Đức Hinh</i>	
<i>Lê Quang Cường</i>	

Lịch sử nghiên cứu động kinh

Thuật ngữ Động kinh xuất phát từ tiếng Hy Lạp *Epilambanein* (bị giật, bị đánh dồn dập). Lúc đầu, người ta cho rằng cơn động kinh do bàn tay của chị Hànggây ra. Ngay từ năm 1780 trước Công nguyên, luật Hammurabi đã quy định người bị động kinh không được kết hôn hoặc làm chứng trước tòa và hợp đồng mua bán nô lệ sẽ mất hiệu lực nếu người nô lệ xuất hiện cơn động kinh trong ba tháng đầu sau khi mua bán. Vào những năm 400 trước Công nguyên, Hippocrate đã mô tả động kinh là một loại bệnh thực tồn và *cần phải điều trị bằng chế độ ăn và thuốc chứ không phải bằng pháp thuật*. Năm 1770, một trong những công trình nghiên cứu đầu tiên mang tính khoa học về động kinh đã được Tissot công bố. Tác giả nhận thấy dễ có thể gây được động kinh phải có hai yếu tố: Bản thân não phải ở trạng thái dễ gây co giật và cần phải có nguyên nhân kích hoạt trạng thái này.

Từ nửa đầu thế kỷ thứ XIX đã xuất hiện nhiều tiến bộ quan trọng về thuật ngữ, bản chất bệnh học và điều trị động kinh. Năm 1815 Esquirol phân biệt động kinh thành những cơn nhẹ và nặng mà trong bệnh viện người ta gọi là Cơn lớn và Cơn nhỏ. Về bệnh học, Bouchet và Cazauvielh (1825), sau đó là Sommer (1880) phát hiện thấy có hiện tượng xơ hồi hải mã ở bệnh nhân động kinh. Cùng với các nghiên cứu về giải phẫu bệnh học, các nghiên cứu về lâm sàng cũng đạt những bước tiến đáng kể. Năm 1824 Cameil đã nghiên cứu trạng thái động kinh co giật. Năm 1860 Faret phân biệt các cơn động kinh không co giật biểu hiện dưới dạng rối loạn đơn thuần các chức năng cao cấp gọi là các cơn tương đương tâm thần. Năm 1852, Herpin mô tả các dấu hiệu cơ bản của động kinh giật cơ tuổi thiếu niên và sau đó, các nghiên cứu cụ thể hơn về lâm sàng đã được Reynolds (1861), Gower (1885), Tuner (1907) và Jackson (1873) công bố. Trong lĩnh vực điều trị, Locock (1857) đề xuất dùng bromure như thuốc đầu tay để điều trị động kinh và Horsley (1886) là người đầu tiên đã phẫu thuật điều trị một bệnh nhân có nhiều cơn động kinh cục bộ.

Vào nửa sau của thế kỷ XIX, công trình của John Hughlings Jackson đã tạo ra cuộc cách mạng về nhận thức đối với động kinh. Dựa trên nghiên cứu của tác giả, một số quan điểm chưa rõ về bản chất động kinh đã được sáng tỏ. Cụ thể, trước đó động kinh được xếp là một bệnh lý tâm thần lúc này đã được thừa nhận hoàn toàn là bệnh thần kinh. Cùng với việc mô tả trình tự cơn động kinh vùng Rolando và các tổn thương não liên quan, tác giả đã phân biệt các cơn mất ngôn ngữ, trạng thái mơ mộng, các cơn báo trước (aura) khứu giác. Mặc dù 50 năm sau điện não đồ mới ra đời nhưng ngay từ thời kỳ này, Jackson đã tiên đoán được bản chất của cơn động kinh là... “các hoạt động đột ngột, tam thời, quá mức của các tế bào không ổn định thuộc một phần chất xám của não...”

Đến thế kỷ XX, nhờ tiến bộ vượt bậc của khoa học kỹ thuật, đã có nhiều cải thiện trong chẩn đoán và điều trị động kinh. Trong lĩnh vực điều trị, Haupmann (1912) phát minh ra phenobarbital, sau đó là Merritt và Putnam (1938) tìm ra phenytoin. Về chẩn đoán, năm 1920 Hans Berger phát minh ra điện não đồ, kỹ thuật này giúp không những hiểu rõ hơn về hoạt động của động kinh mà còn phối hợp với lâm sàng giúp phân biệt được các loại cơn khác nhau.

Từ 1938, Walder Penfield và Herbert Jasper sáng lập ra trường phái phẫu thuật động kinh và phương pháp điều trị này tiếp tục được Jean Bancaud và Jean Talairach phát triển thông qua việc sử dụng phương pháp phẫu thuật định vị bằng các điện cực cảm trực tiếp vào tổ chức não để xác định vị trí ổ động kinh. Trong lĩnh vực nội khoa, Henri Gastaut và cộng sự thời kỳ này đã kết hợp điện não đồ với quan sát tỉ mỉ triệu chứng lâm sàng các cơn động kinh. Các nghiên cứu này là nền tảng để đưa ra bảng phân loại cơn động kinh năm 1981. Đến 1989, dựa trên việc phối hợp giữa lâm sàng, điện não đồ và các xét nghiệm cận lâm sàng khác, bảng phân loại hội chứng động kinh ra đời đánh dấu một bước tiến đáng kể trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng động kinh. Cùng với sự tiến bộ như vũ bão của công nghệ sinh học, hàng loạt thuốc điều trị động kinh ra đời đáp ứng ngày càng tốt hơn việc điều trị các thể khác nhau của động kinh.Thêm vào đó, nhờ sự tiến bộ của các phương pháp thăm dò hình ảnh học, điều trị động kinh bằng phẫu thuật ngày càng chứng tỏ vị trí không thể phủ nhận của mình. Cuối cùng, song song với các tiến bộ về chẩn đoán và điều trị, các nghiên cứu sinh học phân tử về cơ chế bệnh sinh của động kinh cũng đạt được nhiều thành tựu đáng kể và mở ra nhiều hứa hẹn cho người bệnh trong tương lai.

Chương I. Sinh bệnh học của động kinh

MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ SINH LÝ THẦN KINH

Hệ thống thần kinh là một mạng lưới tổ chức cấp cao và phức tạp gồm hàng chục tỷ neuron và các tế bào thần kinh đệm (số tế bào thần kinh đệm có thể gấp từ 5 đến 50 lần số lượng neuron). Chức năng chính của hệ thần kinh là cảm giác, tích hợp và vận động. Về mặt tổ chức, hệ thần kinh được chia thành hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại vi. Hệ thần kinh trung ương gồm não và tủy sống là trung tâm phân tích, tổng hợp đưa ra những cách xử lý đối với mỗi thông tin được thu nhận. Hệ thần kinh trung ương cũng là nguồn gốc tạo ra các hoạt động chức năng cấp cao như ngôn ngữ, học tập, trí nhớ, suy xét, ý thức, tư duy và cảm xúc... Hệ thần kinh ngoại vi được chia làm hai hệ: Hệ thần kinh thân thể và hệ thần kinh tự quản với chức năng tiếp nhận những thông tin từ môi trường bên trong lẫn bên ngoài cơ thể nhờ các bộ phận nhận cảm (các receptor). Các neuron cảm giác sẽ truyền các kích thích về hệ thần kinh trung ương. Tín hiệu trả lời sẽ được neuron vận động dẫn truyền đến các cơ quan và mô để tạo ra đáp ứng thích hợp với từng kích thích.

Mô thần kinh được tạo nên bởi hai loại tế bào : Các *neuron* (là đơn vị cấu trúc, chức năng, dinh dưỡng, bệnh lý của hệ thần kinh) và các *tế bào thần kinh đệm* (đóng vai trò nâng đỡ, dinh dưỡng, bảo vệ và duy trì hàng tính nội môi – tạo môi trường tối ưu cho neuron hoạt động).

Sinh lý neuron

Đặc điểm cấu tạo

Mỗi neuron gồm ba thành phần chính là: Thân, đuôi gai và sợi trực.

Thân tế bào- trung tâm chuyển hóa của neuron: Có hình dáng kích thước rất khác nhau, chứa nhân là nơi lưu giữ các thông tin di truyền. Xung quanh nhân là các bào quan như ty thể, bộ máy Golgi, lysosome. Quá trình tổng hợp các protein cấu trúc-chức năng của neuron xảy ra ở hệ thống lưới nội sinh chất có hạt. Thể Nissl là vị trí xảy ra quá trình tổng hợp protein của neuron. Trong thân tế bào còn có các xơ thần kinh (có chức năng tạo hình, chống đỡ), các ống siêu vi (tham gia vào quá trình vận chuyển vật chất giữa thân tế bào và sợi trực và các chất vùi (giọt lipid, hạt glycogen, lypofuscin)).

Đuôi gai: Là các tua bào tương ngắn, phân nhánh ở gần và lan ra xung quanh thân neuron. Trong bào tương của cấu trúc này có thể Nissl, ty thể và một số bào quan khác.

Sợi trực: Mỗi neuron chỉ có một sợi trực xuất phát từ một vùng đặc biệt gọi là vùng gò trực (hillock) – vùng phát sinh xung động thần kinh do có rất nhiều kênh natri phụ thuộc điện thế. Trên đường đi, mỗi sợi trực có thể có nhánh bên đi tới tế bào thần kinh, tế bào cơ hoặc tế bào tuyến. Đầu tận sợi trực chia nhánh nhỏ dẫn và tận cùng bằng các cúc tận cùng. Trong cúc tận cùng có các bọc nhỏ chứa chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter). Trong bào tương sợi trực có nhiều xơ thần kinh, ống siêu vi, ty thể nhưng không có lưỡi nội bào có hạt nên không xảy ra quá trình tổng hợp protein. Có hai loại sợi trực là sợi không myelin và sợi có myelin. Myelin là một chất cách điện có bản chất là lipoprotein do hai loại tế bào thần kinh đệm (tế bào Schwann và tế bào thần kinh ít đuôi gai) tạo ra. Trên mỗi sợi có myelin có những đoạn rất ngắn không có tế bào Schwann bao bọc gọi là các eo Ranvier.

Trên lát cắt tươi mô não và tuỷ sống có thể thấy những vùng có màu trắng và màu xám hay còn gọi là chất trắng và chất xám. Ở tuỷ sống, chất xám nằm ở giữa, xung quanh là chất trắng. Ở não, chất xám tạo thành một lớp mỏng bao xung quanh còn gọi là vỏ não, chất trắng nằm bên trong. Cần lưu ý ngay trong chất trắng của não vẫn có các nhân xám trung ương hay còn gọi là các hạch nền. Chất trắng là do các sợi trực của neuron tạo nên (do myelin không có màu). Tập hợp các thân neuron, đuôi gai và các sợi không myelin tạo nên chất xám của hệ thần kinh.

Hoạt động điện học của neuron

Neuron là những tế bào có tính hưng phấn cao, biểu hiện bằng *ngưỡng kích thích thấp*. Điện thế màng của neuron khoảng -65 mV. Chỉ cần một kích thích có cường độ nhỏ cũng có thể làm xuất hiện điện thế hoạt động tại neuron, thậm chí một số neuron có thể tự hưng phấn. Điện thế hoạt động xuất hiện giúp dẫn truyền thông tin trong hệ thần kinh nói riêng cũng như trong cơ thể nói chung. Quá trình truyền tín hiệu này được thực hiện qua synap - nơi tiếp xúc giữa sợi trực của một neuron này với với đuôi gai hoặc thân của neuron khác hoặc giữa neuron với tế bào đáp ứng (tế bào cơ, tuyến). Cấu tạo của synap bao gồm màng trước và màng sau synap: Màng trước synap là các cúc tận cùng, trong đó có nhiều bọc chứa chất dẫn truyền thần kinh và ty thể. Màng sau synap có các receptor tiếp nhận chất dẫn truyền thần kinh.

Dẫn truyền xung động thần kinh qua synap (hình 1.1) xảy ra theo ba quá trình:

Giải phóng chất dẫn truyền thần kinh ở cúc tận cùng: Khi điện thế hoạt động lan đến cúc tận cùng, màng của cúc tận cùng bị khử cực gây vỡ các bọc nhỏ chứa các chất dẫn truyền thần kinh. Cơ chế của hiện tượng này như sau: Màng của cúc tận cùng có nhiều kênh calci đóng mở theo điện thế. Khi xung động truyền đến gây khử cực màng cúc tận cùng, một số lớn ion Ca^{2+} và Na^+ sẽ di vào cúc tận cùng. Các ion Ca^{2+} gắn vào các phân tử protein ở mặt trong

của màng (các điểm giải phóng) thu hút các bọc nhỏ chứa chất dẫn truyền thần kinh đến gắn và hòa với màng trước synap rồi mở thông ra ngoài giống như hiện tượng tế bào bài tiết. Chất có tác dụng ức chế dòng ion Ca^{2+} đi vào bào tương cúc tận cùng làm giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh được gọi là chất ức chế trước synap.

Chất dẫn truyền thần kinh khuếch tán vào khe synap: Trên màng sau synap có rất nhiều kênh ion đóng mở do những kích thích đặc hiệu về điện học, hoá học và cơ học. Các kênh ion này tham gia vào duy trì điện thế màng và tạo điện thế hoạt động của tế bào. Khi kênh mở cho phép ion đặc hiệu di chuyển từ nơi có nồng độ cao tới nơi có nồng độ thấp. Sự đóng mở của các kênh này phụ thuộc vào các cổng đóng – mở trên chính phân tử protein cấu tạo nên kênh ion. Có 4 loại kênh ion quan trọng là kênh Na^+ , kênh K^+ , kênh Ca^{2+} và kênh Cl^- .

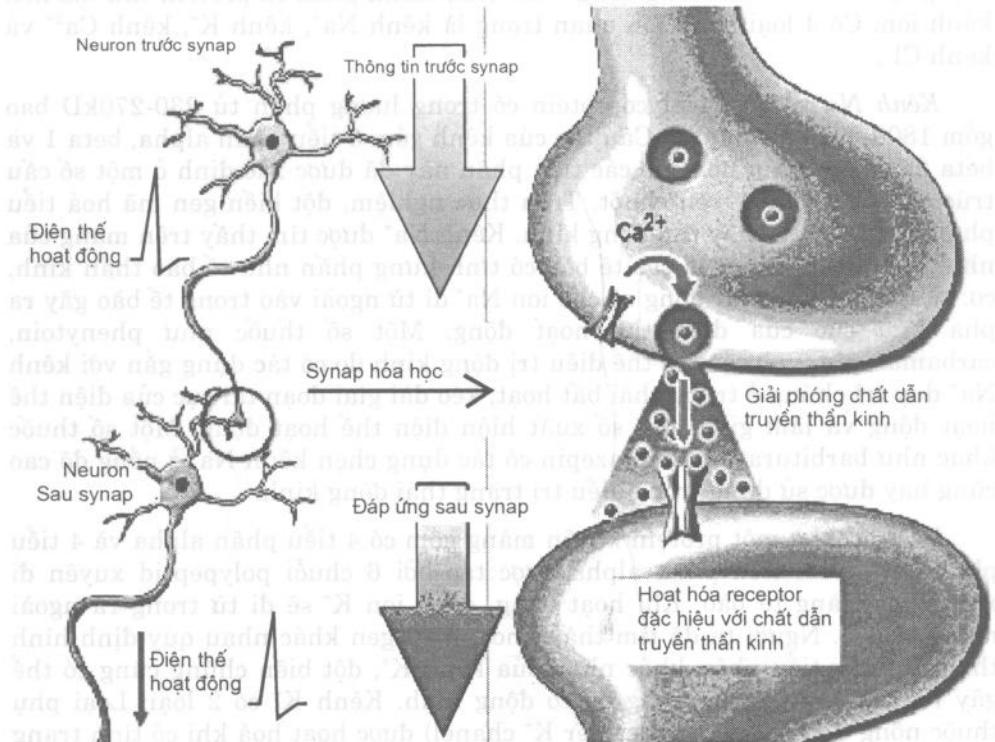
Kênh Na^+ : Là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 230-270kD bao gồm 1800-2000 acid amin. Cấu tạo của kênh gồm 3 tiểu phân alpha, beta 1 và beta 2. Các gen mã hoá cho các tiểu phân này đã được xác định ở một số cấu trúc thần kinh – cơ trên chuột. Trên thực nghiệm, đột biến gen mã hoá tiểu phân beta 1 có thể gây cơn động kinh. Kênh Na^+ được tìm thấy trên màng của nhiều tế bào, đặc biệt là các tế bào có tính hưng phấn như tế bào thần kinh, cơ. Kênh Na^+ khi hoạt động sẽ cho ion Na^+ đi từ ngoài vào trong tế bào gây ra pha khử cực của điện thế hoạt động. Một số thuốc như phenytoin, carbamazepin, valproat có thể điều trị động kinh do có tác dụng gắn với kênh Na^+ duy trì chúng ở trạng thái bất hoạt, kéo dài giai đoạn tái cực của điện thế hoạt động và làm giảm tần số xuất hiện điện thế hoạt động. Một số thuốc khác như barbiturat, benzodiazepin có tác dụng chẹn kênh Na^+ ở nồng độ cao cũng hay được sử dụng trong điều trị trạng thái động kinh.

Kênh K^+ : Là một protein xuyên màng gồm có 4 tiểu phân alpha và 4 tiểu phân beta. Mỗi tiểu phân alpha được tạo bởi 6 chuỗi polypeptid xuyên đi xuyên lại màng tế bào. Khi hoạt động, dòng ion K^+ sẽ đi từ trong ra ngoài màng tế bào. Người ta đã tìm thấy khoảng 80 gen khác nhau quy định hình thành những tiểu phân khác nhau của kênh K^+ , đột biến chúng cũng có thể gây ra một số bệnh lý trong đó có động kinh. Kênh K^+ có 2 loại: Loại phụ thuộc nồng độ K^+ (inward rectifier K^+ channel) được hoạt hoá khi có tình trạng ưu phân cực và loại phụ thuộc cổng điện thế (voltage-gated K^+ channel) gây rò rỉ K^+ tạo điện thế màng khi nghỉ. Hoạt hoá kênh K^+ sẽ tạo ra tình trạng ưu phân cực của màng tế bào do vậy, một số thuốc có tác dụng lên kênh K^+ cũng được sử dụng trong điều trị một số thể động kinh và các rối loạn giấc ngủ.

Kênh Ca^{2+} : có cấu trúc và cách thức hoạt động gần giống kênh Na^+ , K^+ . Có 2 loại kênh Ca^{2+} là kênh phụ thuộc điện thế cao và kênh phụ thuộc điện thế thấp. Khi kênh hoạt động, dòng Ca^{2+} đi từ ngoài vào trong làm nồng độ Ca^{2+} nội bào tăng tạo ra nhiều hoạt động chức năng trong hệ thống thần kinh như giải phóng chất dẫn truyền thần kinh trước synap, co cơ, tạo điện thế kéo dài

sau synap v.v. Thuốc chẹn kênh Ca^{2+} phụ thuộc điện thế cao (carbamazepin) có thể ức chế điện thế sau co giật hiệu quả hơn thuốc chống động kinh khác do tác dụng ức chế kênh Ca^{2+} của thuốc này liên quan đến ức chế kênh Na^+ . Bất thường kênh Ca^{2+} chủ yếu gây các bệnh về cơ và gân dây cũng có một số bằng chứng về vai trò của chúng trong nguyên nhân gây động kinh.

Kênh Cl^- cũng là một loại kênh phụ thuộc điện thế được tìm thấy ở não. Vai trò của kênh Cl^- là điều hoà thể tích tế bào vì ion clo thường di theo các ion dương để trung hoà điện tích cũng như làm thay đổi áp suất thẩm thấu của neuron. Hoạt hoá kênh Cl^- gây điện thế ức chế sau synap, tạo tình trạng ưu phân cực ở màng sau synap.



Hình 1.1. Dẫn truyền xung động qua synap

Điện thế sau synap: Khi chất dẫn truyền thần kinh gắn vào receptor ở màng sau synap, tùy thuộc vào bản chất của chất dẫn truyền thần kinh và sự có mặt của receptor tại màng sau synap xảy ra một số hiện tượng sau đây.

Kích thích màng sau synap tạo điện thế kích thích sau synap: Ở trạng thái nghỉ, chênh lệch điện thế giữa phía trong và ngoài màng neuron là -70mV . Các chất dẫn truyền thần kinh gắn vào receptor làm mở kênh ion

natri. ion Na^+ được vận chuyển nhanh vào trong màng tế bào làm chênh lệch điện thế chỉ còn -59mV . Điện thế -59 mV được gọi là điện thế kích thích sau synap. Nếu điện thế màng sau synap tăng lên -50mV sẽ có khả năng kích thích sang điểm lân cận. Do vậy, điện thế -50 mV được gọi là điện thế hoạt động hay ta nói neuron đã được kích thích. Mặt khác, các chất dẫn truyền thần kinh có thể ức chế mở kênh K^+ , kênh Cl^- hoặc cả hai loại kênh này, làm giảm lượng ion K^+ đi ra và lượng ion Cl^- đi vào, kết quả là làm tăng điện thế màng, làm xuất hiện điện thế hoạt động.

Ức chế màng sau synap gây điện thế ức chế sau synap: Một số chất dẫn truyền thần kinh khi gắn với receptor tại màng sau synap có tác dụng mở kênh K^+ hoặc kênh Cl^- . Do ion K^+ được vận chuyển nhanh ra khỏi neuron hoặc Cl^- được vận chuyển vào trong neuron làm cho sự chênh lệch điện thế giữa trong và ngoài màng tế bào vốn đã âm (-75 mV) nay lại càng âm hơn (-90 đến -100 mV). Người ta gọi tình trạng này là ưu phân cực hay -75mV được gọi là điện thế ức chế màng sau synap. Lúc này, muốn kích thích neuron cần phải có một cường độ kích thích mạnh hơn. Như vậy, chất dẫn truyền thần kinh đã làm tăng ngưỡng kích thích của neuron sau synap hay nói cách khác, chúng có tác dụng ức chế dẫn truyền xung động. Một số chất dẫn truyền thần kinh ức chế các kênh ion Na^+ , Ca^{2+} qua đó có thể gây ức chế màng sau synap

Hiện tượng cộng kích thích sau synap: 1/*Cộng kích thích trong không gian:* Nếu chỉ có một cúc tần cùng giải phóng chất dẫn truyền thần kinh thì chỉ gây ra được một điện thế kích thích sau synap ($0,5$ - 1 mV), trong khi đó phải cần 10 - 20 mV mới đạt tới ngưỡng kích thích. Vì vậy cần nhiều cúc tần cùng đồng thời hoạt động để giải phóng nhiều chất dẫn truyền thần kinh, tạo đủ điện thế kích thích. Hiện tượng này gọi là cộng kích thích trong không gian. 2/*Cộng kích thích theo thời gian:* Nếu các điện thế kích thích sau synap xuất hiện liên tiếp và đủ nhanh ở một cúc tần cùng thì chúng có thể được cộng lại để làm neuron sau hưng phấn. Hiện tượng này được gọi là cộng kích thích theo thời gian. 3/*Cộng đại số các kích thích:* Mức độ hưng phấn hay ức chế của neuron là tổng đại số các điện thế kích thích và điện thế ức chế tác động lên neuron trong cùng một thời điểm.

Hiện tượng mồi synap: Nếu kích thích liên tục, số xung phát ra ở neuron sau synap lúc đầu rất lớn nhưng sau giảm dần, đó là hiện tượng mồi synap. Nguyên nhân mồi synap là: 1/Cạn kiệt chất dẫn truyền thần kinh ở cúc tần cùng mà quá trình tổng hợp các chất này không đáp ứng kịp. 2/Bất hoạt dẫn các receptor ở màng sau synap. 3/Các điện thế hoạt động xuất hiện liên tục đã tạo ra những bất thường về nồng độ của các ion ở bên trong neuron sau synap, điều này gây hiệu ứng ức chế lên neuron sau synap. Mỗi synap có tác dụng hạn chế cơ động kinh và bảo vệ cơ thể.

Điều biến hoạt động của neuron sau synap: Nói đến tác dụng điều biến thần kinh (neuromodulator) là nói đến nhiều hiệu ứng của tế bào sau synap

do hoạt hoá protein G. Hoạt hoá protein G sẽ gây một loạt các biến đổi trong tế bào như hoạt hoá chất truyền tin thứ hai (AMP vòng, GMP vòng, mảnh phospholipid, ion Ca⁺⁺...), hoạt hoá hệ gen hay hoạt hoá chính các kênh ion trên màng tế bào. Đây cũng được coi là một trong nhiều nguyên nhân *tạo tính mềm dẻo của synap*. Kết quả là synap biến đổi rất linh hoạt, tùy theo từng kích thích cụ thể đặc hiệu mà có thể kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày thậm chí hàng tuần.

Hiện tượng tạo điện thế kéo dài (long term potential - LTP) và suy giảm điện thế kéo dài (depression long term potential - DLP): 1/Điện thế kéo dài được tạo ra khi kích thích các đường dẫn truyền synap hướng tâm bằng các xung tần số cao (50-100 Hz) và hằng định. Lúc này biên độ điện thế sau synap không những tăng lên mà còn tồn tại ngay cả khi ngừng kích thích một thời gian từ vài phút đến nhiều ngày. 2/Suy giảm điện thế kéo dài là hiện tượng giảm biên độ và độ dốc của điện thế của neuron sau synap kéo dài sau một kích thích có tần số cao (50-100Hz). Tuy nhiên hiện tượng này cũng có thể được tạo ra do một kích thích có tần số thấp (1-15Hz).

Chất dẫn truyền thần kinh

Định nghĩa và phân loại

Chất dẫn truyền thần kinh là những chất hoá học do các cúc tận cùng của neuron giải phóng ra được vận chuyển qua synap và được một neuron thứ hai hoặc tế bào tiếp nhận. Cho đến nay, người ta tìm được khoảng 40 chất dẫn truyền thần kinh và phân loại chủ yếu *dựa vào cấu tạo, trọng lượng phân tử*. Theo cách này sẽ có hai nhóm chất dẫn truyền thần kinh:

- Nhóm có trọng lượng phân tử nhỏ là chất có tác dụng nhanh và gây ra phản ứng tức thì của hệ thần kinh như truyền các tín hiệu cảm giác tới não và các tín hiệu vận động từ não ra ngoại vi. Hầu hết các chất thuộc nhóm này được tổng hợp tại cytosol của cúc tận cùng rồi được hấp thu theo hình thức vận chuyển tích cực vào các bọc chứa. Mỗi loại neuron chỉ tổng hợp và giải phóng một chất dẫn truyền thần kinh loại phân tử nhỏ. Có các nhóm gồm: Acetylcholin, acid amin (glutamat, aspartat, gammaaminobutyric acid - GABA, glycine), các amin sinh học (noradrenalin, dopamin, serotonin), oxid nitric - NO.
- Nhóm có trọng lượng phân tử lớn: Các chất dẫn truyền thần kinh thuộc nhóm này thường có bản chất hoá học là peptid, do vậy còn có tên là neuropeptid hay các peptid thần kinh. Các peptid thần kinh thường được tổng hợp tại ribosom của thân neuron dưới dạng tiền chất rồi được vận chuyển vào mạng lưới nội bào. Tại đây chúng được cắt thành những phân tử nhỏ hơn (các peptid thần kinh hoặc tiền chất của chất dẫn truyền thần kinh). Bộ máy Golgi sẽ đưa chúng vào bọc chứa rồi chuyển các bọc chứa ra bào tương và đến đầu sợi trực với tốc

dộ vài cm/ngày. Khác với nhóm có phân tử nhỏ, các cúc tận cùng của một neuron có thể giải phóng một hay nhiều peptid thần kinh và sau khi giải phóng, các peptid này sẽ không được tái sử dụng. Lượng peptid thần kinh thường được bài tiết ít hơn nhưng bù lại chúng thường tạo ra tác dụng mạnh và kéo dài hơn nhiều so với chất dẫn truyền thần kinh có trọng lượng phân tử nhỏ. Những chất thuộc loại này là các endomorphin, vasopressin, chất P, neuropeptid Y, somatostatin, gastrin, bradykinin...

Cơ chế tác dụng của các chất dẫn truyền thần kinh

Chất dẫn truyền thần kinh sau khi được giải phóng sẽ gắn với receptor đặc hiệu gây những tác động tại tế bào sau synap. Receptor đối với chất dẫn truyền thần kinh thuộc loại *receptor cổng chất gắn (ligand gated receptor)* được chia làm hai loại là *loại hướng ion (ionotropic)* và *loại hướng chuyển hoá (metabotropic)*.

- *Receptor hướng ion:* Là những protein kênh ion Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ... nằm ngay trên màng tế bào. Khi chất dẫn truyền thần kinh gắn vào các receptor đặc hiệu sẽ làm thay đổi hình dạng phân tử protein kênh để ion đặc hiệu đi qua. Các chất dẫn truyền thần kinh hoạt động qua receptor này thường gây ra những đáp ứng nhanh, tức thì của hệ thần kinh nói riêng và cơ thể nói chung.
- *Receptor hướng chuyển hoá:* Khi chất dẫn truyền thần kinh gắn với receptor loại này sẽ tác động thông qua protein G điều biến hệ thống tín hiệu thứ hai trong tế bào (GMP vòng, AMP vòng, mảnh phospholipid, ion Ca^{2+} ...) gây tác động lên hệ thống chuyển hoá trong tế bào. Cơ chế tác dụng của chất dẫn truyền thần kinh thông qua các receptor này thường gây ra những biến đổi mang tính điều chỉnh của neuron sau synap. Sự biến đổi có thể là hoạt hóa tức thì một protein kênh ion gần đó, một số enzym liên quan đến protein G (adenylcyclase, phospholipase C, guanylcyclase), thậm chí là quá trình hoạt hoá hệ gen trong nhân gây những tác dụng kéo dài tại tế bào đáp ứng. Những chất dẫn truyền thần kinh tác dụng theo cơ chế này còn có tên là các chất điều biến (modulator). Nhiều tác giả cho rằng các chất điều biến là một trong số những chất tham gia vào cơ chế hình thành trí nhớ.

Protein G: Nhiều chất dẫn truyền thần kinh, hormon có thể gây tác dụng tại tế bào đích thông qua hệ thống tín hiệu đặc biệt là các protein G. Khi các chất dẫn truyền thần kinh gắn với receptor, phức hợp receptor - protein G sẽ hoạt hoá trực tiếp các kênh ion cũng như các hệ thống truyền tin thứ hai trong tế bào. Giải thưởng Nobel (1994) dành cho nghiên cứu về cấu trúc – chức năng của các protein G cho thấy đây là phân tử protein được cấu tạo bởi 3 tiểu phân α, β, γ . Bản

thân protein G có hoạt tính GTP-ase. Khi chất dẫn truyền thần kinh gắn vào receptor đặc hiệu sẽ làm protein G xúc tác phản ứng chuyển protein G ở dạng không hoạt động (GDP- $\alpha\beta\gamma$) thành dạng hoạt động (GTP- α), sau đó GTP- α sẽ được giải phóng khỏi receptor xuyên màng. Tiêu phân α được hoạt hoá này sẽ điều biến trực tiếp các kênh ion hoặc hoạt hoá enzym đầu tiên trong chuỗi các enzym điều hoà hệ thống tín hiệu thứ hai trong tế bào. Sau cùng, tiêu phân α tái kết hợp với tiêu phân β và γ để trở về dạng ban đầu. Đột biến protein G không những gây tổn thương chức năng mà còn dẫn đến các tình trạng bệnh lý: Đột biến gen GAP ở bệnh nhân u xơ thần kinh typ 1 do không hoạt hóa được GTP-ase. Bất thường của protein này thấy ở tế bào Schwann, neuron, tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai... Các thuốc hướng tâm thần (chống trầm cảm, opium, lithium..) cũng làm biến đổi protein G. Như vậy, trong tương lai, một trong các hướng nghiên cứu về cơ chế thuốc điều trị bệnh thần kinh sẽ là tìm hiểu về các protein G.

Sau khi được giải phóng ra khỏi cúc tận cùng, các chất dẫn truyền thần kinh thẩm qua khe synap đến màng sau synap. Tại đây có các receptor tiếp nhận đặc hiệu với các chất dẫn truyền thần kinh. Tuỳ thuộc bản chất của chất dẫn truyền thần kinh, bản chất receptor tại màng sau synap mà các chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích hay ức chế màng sau synap. Những chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích màng sau synap là acetylcholin, glutamat... Chất dẫn truyền thần kinh điển hình có tác dụng ức chế sau synap thường được nói đến là GABA, serotonin, glycin... Cần lưu ý rằng cũng có chất dẫn truyền thần kinh vừa mang tính chất kích thích vừa mang tính chất ức chế như acetylcholin, dopamin, serotonin, opioid. Tác dụng kích thích hay ức chế còn tuỳ thuộc vào từng thời điểm hoạt động của neuron và receptor của chúng ở cơ quan đáp ứng.

Một số chất dẫn truyền thần kinh có trọng lượng phân tử nhỏ

- Gammaaminobutyric acid (GABA): Các GABA được bài tiết tại các cúc tận cùng ở tuỷ sống, tiểu não, hạch nền và nhiều vùng khác nhau ở vỏ não. GABA được tổng hợp từ glutamat dưới tác dụng của glutamic acid dehydrogenase (GAD) và thoái hoá bởi GABA transaminase (GABA-T). GABA có tác dụng gây ức chế cả trước và sau synap. Các receptor GABA có 3 loại là GABA-A, GABA-B và GABA-C trong đó GABA-A và GABA-C là loại hướng ion, GABA-B là loại hướng chuyển hoá. Khi receptor GABA-A hoạt động sẽ có nhiệm vụ mở kênh Cl⁻ (gây điện thế ức chế nhanh sau synap) và khi GABA-B hoạt động sẽ làm mở kênh K⁺ thông qua hoạt hoá protein G (gây điện thế ức chế sau synap kéo dài). Trên receptor GABA-A có các vị trí cho phép gắn benzodiazepin, barbiturat và rượu. Benzodiazepin làm tăng tần số mở kênh Cl⁻ còn barbiturat làm kéo dài thời gian mở kênh. Các chất đối

vận với GABA-A làm cho thời gian mở kênh Cl^- ngắn lại, gây những cơn co giật trên lâm sàng. Các receptor GABA-B được tìm thấy ở vỏ não, thân não và tuỷ sống. Khi GABA và chất chủ vận gắn với receptor này sẽ gây ức chế kéo dài sau synap theo hai con đường: Trực tiếp hoạt hoá kênh K^+ làm xuất hiện điện thế ức chế sau synap hoặc chặn dòng Ca^{2+} . Hoạt hoá GABA-B cũng gây ra hiện tượng mồi (kindling) và điện thế kéo dài sau synap được tăng cường (xem phần sau của chương này). Đây cũng là một trong những lý thuyết giải thích quá trình hình thành trí nhớ, tính cá thể cũng như các mô hình gây động kinh cơn vắng trên thực nghiệm.

- **Glutamat:** Là loại chất dẫn truyền kích thích rất quan trọng trong hệ thần kinh trung ương. Họ receptor glutamat có 2 loại: Hướng ion và hướng chuyển hoá. Receptor hướng ion gồm 3 loại là alpha amino-3hydroxy-5methylisoxazole-4propionic acid (AMPA), N-Methyl-D-aspartat (NMDA) và kainat (KA). Hoạt hoá cả 3 loại này đều có thể gây những cơn động kinh trên động vật thực nghiệm. Tác dụng này được cho rằng có liên quan đến tính mềm dẻo của synap và hiện tượng mồi.
- + AMPA receptor là một protein có trọng lượng phân tử 59 KD gồm có 4 tiểu phân viêt tắt là GluR A, B, C, D. Mỗi một tiểu phân lại được mã hoá từ một vị trí trên các nhiễm sắc thể khác nhau. Khi gắn với glutamat và AMPA sẽ làm cho tính thấm màng với ion Ca^{2+} tăng lên tạo điện thế kích thích sau synap. Đột biến hoặc bất thường sắp xếp các tiểu phân đều dẫn đến những bệnh cảnh cấp tính của hệ thần kinh trong đó có động kinh.
- + NMDA receptor là một protein có trọng lượng phân tử khoảng 209 KD, gồm có 5 tiểu phân đã được xác định là NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D. Trên receptor NMDA có các vị trí kết hợp với NMDA, glutamat, aspartat và glycin. Hoạt hoá receptor này sẽ cho cả ion Na^+ và Ca^{2+} đi qua. Trong điều kiện bình thường, dòng Na^+ đi vào bị bắt hoạt bởi ion Mg^{2+} . Với mức giải phóng glutamat bình thường chỉ đủ để hoạt hoá các receptor AMPA. Chỉ khi có một kích thích đủ mạnh để làm bật ion Mg^{2+} ra khỏi vị trí gắn của nó thì ion Na^+ và Ca^{2+} mới vào trong tế bào được. Việc tăng Ca^{2+} nội bào còn gây hoạt hoá receptor hướng chuyển hoá của glutamat, hoạt hoá enzym phụ thuộc Ca^{2+} (CAM), tổng hợp ARN thông tin tạo các protein mang, hoạt hoá hệ gen v.v. Tất cả các hoạt động này chính là nguyên nhân tạo điện thế kéo dài sau synap phụ thuộc vào NMDA của glutamat.
- + Kainat receptor là receptor được hoạt hoá bởi glutamat và kainat. Cấu trúc của họ receptor này có thể gồm 3 tiểu phân Glu 5, 6, 7 hoặc 2 tiểu phân Glu KA 1, 2. Các receptor này khi hoạt hoá sẽ cho ion Na^+ đi qua.

- + Các receptor glutamat hướng chuyển hóa gồm có 7 loại với kích thước lớn hơn nhiều so với loại hướng ion. Chất dẫn truyền thần kinh gắn với các receptor này sẽ gây hoạt hóa protein G. Protein G được hoạt hóa sẽ gây hoạt hóa chất truyền tin thứ hai là AMP vòng hoặc mảnh phospholipid (isonitol triphosphat-IP3, diacylglycerat-DAG). Các chất truyền tin thứ hai này gây ra một loạt các phản ứng theo kiểu dây chuyền bên trong neuron sau làm hoạt hóa vận chuyển ion Ca^{2+} qua màng, hoạt hóa hệ gen, tăng giải phóng NO v.v. Tăng Ca^{2+} trong tế bào sẽ tạo điện thế kéo dài sau synap cũng như tính mềm dẻo của synap.
- Acetylcholin: Là chất dẫn truyền thần kinh được nghiên cứu sớm và kỹ lưỡng hơn cả. Acetylcholin được tìm thấy ở synap thần kinh - cơ, neuron vùng vỏ não, hạch nền, neuron trước hạch của hệ thực vật và neuron sau hạch hệ phó giao cảm. Acetylcholin được tổng hợp từ acetyl-coenzym A và cholin dưới tác dụng acetyltransferase rồi được vận chuyển vào các bọc. Sau khi được giải phóng, acetylcholin gắn với hai loại receptor đặc hiệu của chúng là nicotinic và muscarinic tại màng sau synap. Receptor nicotinic là loại receptor hướng ion, được hoạt hóa nhờ acetylcholin và nicotinic. Mỗi nicotinic receptor có 5 tiểu phân: 2 alpha, 1 beta, 1 gamma và 1 delta. Năm tiểu phân này phối hợp với nhau trên màng tế bào để tạo ra một lỗ có đường kính khoảng $6,5\text{A}^{\circ}$ cho các ion Na^+ , K^+ đi qua. Tuỳ vào chất chủ vận hay đối vận gắn vào tiểu phân nào của receptor mà gây ra tác dụng hoạt hóa hay ức chế kênh ion trên màng tế bào đích. Acetylcholin gắn vào vị trí giữa alpha và beta gây mở kênh ion trong một thời gian ngắn, sau đó nó nhanh chóng bị cholinesterase phân huỷ thành acetat và cholin. Cholin sẽ được vận chuyển tích cực trở lại vào trong tận cùng được tái sử dụng để tổng hợp thành phân tử acetylcholin mới. Loại receptor muscarinic là receptor hướng chuyển hóa, được hoạt hóa bởi acetylcholin và muscarin, bị ức chế đặc hiệu bởi atropin. Receptor muscarinic có 5 loại ký hiệu từ M1 đến M5. Khi receptor loại này được hoạt hóa cũng gây tác dụng hoạt hóa mở kênh ion cho Ca^{2+} đi vào và ion K^+ đi ra. M1 receptor được tìm thấy nhiều ở hồi hải mã, thể vân còn M2 thì thấy ở các vùng khác của não. Giảm số lượng neuron tiết acetylcholin có liên quan đến một số bệnh lý thần kinh như liệt, bệnh Alzheimer, Huntington. Tăng hoạt tính của hệ tiết cholin là một trong những cơ chế bệnh sinh của động kinh. Mô hình gây động kinh và những cơn co giật thực nghiệm cho thấy tăng acetylcholin ở một số vùng như cầu trúc lưới ở não giữa tạo ra những phóng lực kịch phát ở vỏ não và hồi hải mã. Vai trò của acetylcholin trong động kinh được cho là có liên quan đến điều biến các receptor của hệ glutamat và GABA.
- Noradrenalin: Được bài tiết nhiều ở các neuron nằm trong não, vùng dưới đồi, nhất là do các neuron nhâm xanh ở cầu não bài tiết.

Noradrenalin là chất dẫn truyền thần kinh vừa có tác dụng ức chế vừa có tác dụng kích thích. Tác dụng kích thích hay ức chế phụ thuộc vào sự có mặt của hai loại receptor α và β tại mô đích. Receptor α và β ở não có 4 loại là α_1 , α_2 , β_1 và β_2 . Khi noradrenalin gắn với receptor α_1 sẽ gây hoạt hoá phospholipase C thông qua protein G làm tăng IP₃, DAG gây tăng nồng độ Ca²⁺ nội bào. Nếu gắn với receptor α_2 sẽ gây giải phóng protein G ức chế G_s làm giảm AMP vòng, tác dụng lên α_2 còn gây tăng tính thấm màng với ion K⁺ tạo ra trạng thái ưu phân cực của neuron. Các receptor β_1 và β_2 đều gây ra giải phóng protein G kích thích - G_s cũng có tác dụng làm tăng AMP vòng. Clonidin và những chất chủ vận của receptor α_2 ngoài tác dụng giảm đau, giảm huyết áp và gây ngủ cũng còn có tác dụng chống các cơn co giật trên lâm sàng. Giảm nồng độ noradrenalin có thể gây hiện tượng mồi trên động vật. Sử dụng các chất cạnh tranh với noradrenalin có thể gây cơn co giật trên lâm sàng và trên một số mô hình gây động kinh thực nghiệm.

- *Dopamin:* Là một amin sinh học, được bài tiết chủ yếu từ các neuron vùng liêm đèn ở não. Đây là chất dẫn truyền thần kinh vừa có tác dụng ức chế vừa có tác dụng kích thích. Dopamin có hai loại receptor chính là receptor D1 và D2. Cả hai đều thuộc receptor hướng chuyển hoá, hoạt động thông qua protein G tác động đến enzym adenylycyclase. Hoạt tính enzym này được tăng lên khi kích thích receptor D1 và giảm xuống khi hoạt hoá receptor D2. Khi dopamin tác động lên receptor D1 sẽ kích thích giải phóng G_s gây tác dụng hoạt hoá AMP vòng. Kích thích receptor D2 thì làm giải phóng G_i gây giảm AMP vòng. Tổn thương hệ dopamin gây ra bệnh Parkinson. Ngoài ra, dopamin còn có vai trò trong điều hoà trạng thái xúc cảm, hình thành các hoạt động phức tạp cũng như điều kiện hoá phản xạ, tham gia vào cơ chế hình thành trí nhớ. Bằng cách tiêm chất chủ vận với receptor D2 (sulpirin) người ta thấy có thể hoạt hoá khả năng lưu giữ thông tin và ngược lại nếu cho chất đối vận với receptor D2 thì thấy mất khả năng này. Các tác giả cho rằng tác dụng này của receptor D2 liên quan với receptor muscarinic. Thông qua thí nghiệm cho cả atropin và chất chủ vận của receptor D2 người ta thấy tác dụng ức chế sự hình thành trí nhớ của atropin không còn. Tiêm dopamine vào hệ viền có thể gây hiện tượng mồi đối với những cơn động kinh.
- *Serotonin* có 4 loại receptor của 5-HT (5-HT_{1,2,3,4}), trong đó loại 5-HT₃ là hướng ion còn loại 5-HT_{1,2,4} là hướng chuyển hoá. Họ 5-HT₁ lại gồm 4 tiểu phân 1A, 1B, 1C, 1D. Loại 5-HT_{1A} có nhiều vùng hải mã và nhân đan (raphe), khi hoạt hoá receptor này sẽ hoạt hoá kênh K⁺ thông qua protein G hoặc gây giảm AMP vòng gây điện thế ức chế kéo dài sau synap. 5-HT_{1B} và 1D có vai trò làm giảm AMP vòng trong khi 5-HT_{1C} và 5-HT₂ lại có tác dụng hoạt hoá IP₃, 5-HT₂ còn hoạt hoá

kênh K⁺ qua protein G. 5-HT3 là loại hướng ion có kiểu hoạt động giống như kiểu receptor NMDA gây điện thế kích thích nhanh sau synap, receptor này được thấy ở các hạch ngoại biên, tuỷ sống. 5-HT4 khi hoạt hoá làm tăng AMP vòng, gây ức chế dòng K⁺ đi vào, receptor này có ở neuron vùng cù não sinh tư và hồi hải mã. Trên lâm sàng, kích thích và ức chế hệ serotonin có những tác dụng trái ngược trên mô hình gây động kinh thực nghiệm. Ví dụ nếu gây tăng tiết serotonin có thể ức chế hiện tượng mồi và ngược lại, hoạt hoá hệ serotonin gây ức chế duỗi cơ tăng trương lực trong nghiệm pháp gây động kinh bằng shock điện.

Chất dẫn truyền thần kinh có trọng lượng phân tử lớn - các neuropeptid

Các neuropeptid là những peptid cấu tạo từ 2 acid amin trở lên. Hiện nay đã tìm được khoảng 85 loài neuropeptid nhưng chức năng của chúng vẫn chưa được biết rõ. Một trong số này còn được tìm thấy ở những mô không phải là mô thần kinh mà ở đó chúng hoạt động như những hormon tại chỗ.

Hai loại neuropeptid được cho rằng có liên quan nhiều đến động kinh là neuropeptid Y, somatostatin.

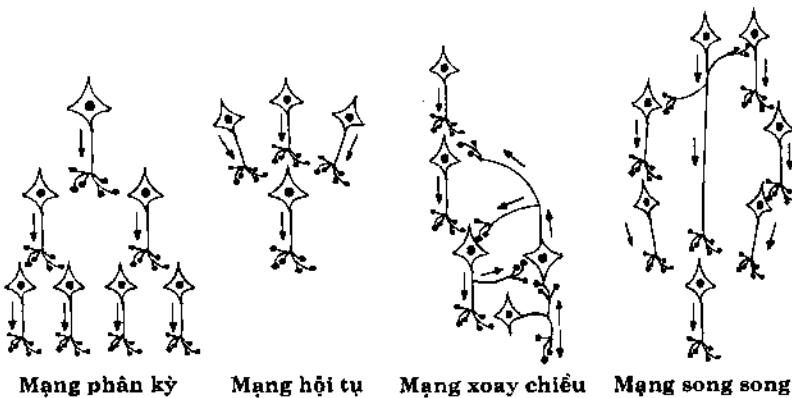
- *Neuropeptid Y:* Neuropeptid Y có 36 acid amin được tìm thấy ở hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại vi, được tổng hợp chủ yếu trong neuron và các tế bào sao dưới dạng tiền chất là một peptid có 97 acid amin. Đây là một peptid có vai trò quan trọng trong điều hoà thân nhiệt, nhịp sinh học, sinh sản và điều biến trực vùng dưới đồi – tuyến yên – tuyến thượng thận, trí nhớ, lo âu, động kinh, tham gia điều hoà chức năng tim mạch, tiêu hoá v.v. Tổn thương neuron bài tiết peptid này có thể dẫn tới bệnh lý thoái hoá thần kinh. In vitro, glutamat có thể kích thích các neuron hồi hải mã giải phóng neuropeptid Y thông qua hoạt hoá receptor NMDA và AMPA. Trên chuột, noradrenalin có tác dụng kích thích bài tiết neuropeptid Y qua đường liên hệ từ hành não và cầu não đến vỏ não, vùng dưới đồi và tuỷ sống. Các neuron bài tiết neuropeptid Y còn được tìm thấy ở vỏ não, thalamus, mỏm hải mã cùng với GABA và somatostatin. Có 6 họ receptor đối với neuropeptid Y được ký hiệu từ Y1 đến Y6. Hoạt hoá receptor Y1 ở vỏ não, dưới thị, vùng dưới đồi, mỏm hải mã, hạnh nhân sẽ gây tăng nồng độ Ca²⁺ nội bào do hoạt hoá IP3 ở các cấu trúc này. Receptor Y2 thường thấy ở trước màng trước synap có tác dụng ức chế giải phóng glutamat. Hoạt hoá receptor này ở sau synap cũng làm tăng nồng độ Ca²⁺ nội bào và hoạt hoá kênh K⁺. Receptor Y4 thấy nhiều ở hệ thần kinh ngoại vi và có đặc tính gần giống với peptid của tuyến tụy. Receptor Y5 là receptor điều hoà sự bộc lộ của các neuropeptid ở một số cấu trúc thần kinh như hồi hải mã, vùng dưới đồi, hạnh nhân v.v.

- Somatostatin do vùng dưới đồi bài tiết, gồm 14 acid amin, có vai trò trong điều hoà hấp thu thức ăn. Peptid này nếu do tuyến tuy bài tiết sẽ hoạt động như một hormon tại chỗ, có tác dụng ức chế bài tiết dịch tiêu hoá. Trong hệ thống thần kinh, neuron giải phóng peptid này được điều hoà bởi một số các chất dẫn truyền thần kinh khác. Ví dụ như glutamat làm tăng giải phóng somatostatin ở các neuron vùng dưới đồi, vỏ não và hồi hải mã, ngược lại GABA có tác dụng ức chế giải phóng peptid này. Có hai họ receptor với somatostatin được tìm thấy ở cả hệ thần kinh trung ương và ngoại biên đó là somatostatin A và B. Sự bộc lộ của các receptor của neuropeptid Y và somatostatin tăng ở bệnh nhân động kinh cũng như động vật thực nghiệm. Hiện nay hai chất này được coi là chất chống động kinh nội sinh của cơ thể.

Dẫn truyền xung động trong một hệ thống neuron

Các hoạt động chức năng của hệ thống thần kinh trung ương thực chất là sự sắp xếp thành từng đám neuron có tổ chức-chức năng phức tạp, gọi là những mạng neuron (hình 1.2). Mỗi mạng neuron gồm từ một vài cho đến rất nhiều neuron với những đặc điểm tổ chức cũng như khả năng xử lý thông tin theo những cách riêng để hệ thần kinh thực hiện được các chức năng rất đa dạng của mình. Có hai loại mạng neuron là mạng đơn giản và mạng phức tạp. Mạng neuron đơn giản tập hợp từ hai đến nhiều neuron nhưng cách thức truyền tín hiệu chỉ đơn giản là từ neuron này sang neuron khác theo một hướng từ trước đến sau synap. Theo hướng này, tín hiệu thần kinh từ neuron ban đầu gây ra hưng phấn một số lượng neuron lớn hơn rất nhiều phía sau nó (mạng phân kỳ) hoặc các tín hiệu thần kinh từ nhiều nguồn chỉ tới kích thích một neuron (mạng hội tụ). Một ví dụ điển hình về mạng phân kỳ là quá trình truyền tín hiệu vận động từ một tế bào tháp trên vỏ não tới nhiều sợi cơ vận còn về mạng hội tụ là việc neuron vận động sừng trước tuỷ có thể nhận được những tín hiệu từ nhiều vùng khác nhau trên não. Hiệu quả của dẫn truyền theo mạng hội tụ thực chất là tổng đại số các nguồn kích thích khác nhau tới neuron để tạo thành cái gọi là “con đường chót chung”. Bên cạnh hai loại mạng này hệ thần kinh còn có hai mạng phức tạp hơn đó là mạng xoay chiều và mạng song song. Trong mạng xoay chiều, mỗi neuron trong mạng này vừa đưa ra tín hiệu đến các neuron khác nhưng cũng đồng thời nhận tín hiệu dội ngược lại từ những neuron này. Các hoạt động chức năng của cơ thể như hô hấp, phối hợp động tác, thức - ngủ, hình thành trí nhớ v.v. đều dựa trên lối dẫn truyền tín hiệu kiểu này. Trong mạng song song, tín hiệu từ một neuron ban đầu vừa được dẫn trực tiếp đến neuron sau synap nhưng cũng được gián tiếp qua những con đường bên đồng hành với con đường trực tiếp. Con đường gián tiếp này qua nhiều synap hơn so với đường trực tiếp. Đây là cơ sở của các hoạt động đòi hỏi sử dụng những tư duy đồng thời cho cùng một mục đích cuối cùng như là giải một công thức toán.

Một số hoạt động bệnh lý của hệ thần kinh như các cơn co giật trong động kinh được cho là có liên quan đến hoạt động bất thường của các mạng neuron phức tạp. Những hoạt động điện học phát ra từ một đám tế bào có thể lan truyền theo nhiều mạng neuron, đến nhiều vùng chức năng khác nhau. Điều này giải thích tại sao có hiện tượng ảo thính, ảo khứu, ảo thị trên bệnh nhân động kinh cho dù các giác quan này không hề bị kích thích thực sự từ bên ngoài. Trong những mạng neuron phức tạp, đôi khi tín hiệu tới một tập hợp neuron gây tín hiệu kích thích đi ra theo một hướng đồng thời gây ra tín hiệu ức chế đi theo hướng khác. Mạng vừa gây hưng phấn vừa gây ức chế kiểu này có vai trò quan trọng, tránh cho nhiều phần của hệ thần kinh phải hoạt động quá mức đặc biệt trong bệnh lý động kinh.



Hình 1.2. Các mạng neuron

Các tế bào thần kinh đệm

Các tế bào thần kinh đệm đóng vai trò rất quan trọng trong hệ thần kinh. Trong não, tế bào đệm nhiều gấp khoảng 10 lần các neuron và chiếm một nửa thể tích của não. Thoạt đầu, người ta nghĩ các tế bào đệm bao quanh neuron chỉ có vai trò nâng đỡ nhưng trên thực tế, các tế bào này có nhiều đặc điểm chức năng quan trọng khác giúp cho việc phát triển, di trú của neuron, duy trì tính ổn định của ion, chuyển hóa năng lượng, glutamat và GABA. Các tế bào thần kinh đệm của não người bao gồm nhiều loại tế bào dưới đây.

Các tế bào hình sao tiếp xúc với các neuron và mao mạch. Một tế bào hình sao có thể tiếp xúc với nhiều neuron. Tùy vị trí, người ta chia thành: Các tế bào hình sao dạng sợi thấy trong chất trắng và các tế bào hình sao nguyên sinh chất thấy trong chất xám. Trên màng tế bào sao có nhiều kênh K^+ , các kênh này đóng vai trò rất quan trọng trong điều chỉnh nồng độ ion K^+ ngoại bào, đảm bảo sự hằng định môi trường cho neuron hoạt động. Các tế bào hình sao

tiếp xúc với các tế bào nội mô bằng các khe hẹp tạo nên *hàng rào máu-màng não*. Hàng rào này có tác dụng bảo vệ não không bị tấn công bởi các tác nhân có hại cho dù đã vào đến hệ tuần hoàn.

Tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai có phần kéo dài cuốn xung quanh sợi trực của neuron tạo nên bao myelin.

Các tế bào kẽm nội tủy lót mặt trong các não thất và ống nội tủy.

Các tế bào vi thần kinh đệm cùng với các tế bào hình sao hoạt động như những tế bào có thẩm quyền miễn dịch trong não (thực bào, trình diện kháng nguyên và tiết các cytokin...).

Tái tạo và sửa chữa mô thần kinh

Số lượng tế bào thần kinh về nguyên tắc sẽ không được sinh mới trong suốt một cuộc đời. Tuy nhiên trước những kích thích luôn thay đổi từ môi trường, bản thân từng neuron vẫn thể hiện những cách đáp ứng khác nhau. Khả năng có thể thay đổi này được gọi là tính mềm dẻo của synap, bao gồm nhiều hình thức biến đổi khác nhau như mọc thêm đuôi gai mới, tổng hợp các protein mới, tạo các synap mới với các neuron khác, thay đổi các hoạt động sinh lý và sinh hoá trong từng tế bào. Bên cạnh tính mềm dẻo của synap, tái tạo thần kinh thực chất vẫn xảy ra sau những hoạt động sinh lý cũng như bệnh lý của neuron. Sự tái tạo thần kinh xảy ra do hoạt hoá các tế bào thần kinh đệm cũng như các yếu tố hướng thần kinh. Tính mềm dẻo của synap và hiện tượng tái tạo thần kinh hiện nay được cho là có liên quan đến cơ chế phát sinh và lan truyền các hoạt động điện học của ống động kinh.

Chết theo chương trình

Trong điều kiện bình thường, cũng như các tế bào khác của cơ thể, neuron lần lượt trải qua các giai đoạn phát triển bao gồm tăng sinh, biệt hoá thành các tế bào trưởng thành, già rồi chết. Tất cả các giai đoạn này đều được kiểm soát bởi một hệ thống gen điều khiển nằm trong nhân tế bào sao cho luôn có sự cân bằng giữa quá trình sinh ra và chết đi để đảm bảo sự hằng định của nội môi. Thuật ngữ apoptosis bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp là lá *rung mùa thu* nhằm ví sự chết đi của tế bào giống như một hiện tượng tự nhiên của sự sống. Cuộc sống của tế bào chấm dứt tại một thời điểm nào đó đều được thực hiện dưới sự điều khiển của một chương trình có sẵn trong bộ gen hay còn gọi là *chết theo chương trình*, tế bào tự chết chứ không phải bị giết hại bởi những yếu tố ngoại lai khác như hiện tượng tế bào hoại tử trong quá trình viêm (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Sự khác nhau giữa chết theo chương trình và chết do hoại tử

	Apoptosis	Hoại tử
Vị trí	Bản thân từng tế bào bên trong mỗi một tổ chức.	Một nhóm tế bào khu trú trong một mô.
Đáp ứng với viêm	Không	Có
Nhân	Đứt gãy ADN, cô đặc bào tương	Tan
Các cơ quan trong bào tương	Bình thường	Bất thường về hình thái
Màng tế bào	Toàn vẹn	Phá huỷ cấu trúc

Chết theo chương trình có vai trò điều khiển số lượng và chất lượng của các tế bào trong cùng một cơ quan. Khi có một sự sai sót trong quá trình sao chép gen hay tổn thương trực tiếp ADN, lập tức protein p53 (trọng lượng phân tử là 53 kD) được hoạt hoá có tác dụng ngừng quá trình phân bào lại để sửa chữa thương tổn. Nếu thương tổn không được sửa chữa thì chính p53 hướng tế bào đi đến chết theo chương trình. Đột biến p53 làm tế bào mang ADN bất thường không được sửa chữa, sự sai sót về cấu trúc tiếp tục chuyển sang những kỳ phân bào sau. Khi đó, tăng sinh và phát triển của tế bào lạ sẽ là cơ sở hình thành những khối u. Một số yếu tố từ bên ngoài tế bào (hormon, chemokin, yếu tố hướng thần kinh và một số thuốc v.v.) có thể hoạt hoá chết theo chương trình thông qua việc hoạt hoá các receptor khởi phát tín hiệu gây chết theo chương trình (thuộc họ Fas receptor). Tín hiệu này hoạt hoá “vùng gây chết” (death domain) trên receptor kéo theo hoạt động của một chuỗi enzym (nhóm caspase). Một số bệnh lý thần kinh có liên quan đến chết theo chương trình là bệnh Alzheimer, Creutzfeld – Jacob, Parkinson, thiếu máu não và một số thể động kinh. Cơ chế có thể do các yếu tố bệnh lý hoạt hóa các receptor chết theo chương trình, vắng mặt các yếu tố thần kinh và nhiễm độc tế bào v.v.

Bên cạnh các yếu tố gây chết theo chương trình, neuron còn tạo ra một số yếu tố chống lại hiện tượng chết theo chương trình, ví dụ Bcl-2 (B cell lymphoma - một gen được tìm thấy trong u tế bào lympho B). Khi các Bcl-2 giảm sẽ tạo điều kiện hoạt hoá chết theo chương trình.

Yếu tố hướng thần kinh (neurotrophic factor)

Các yếu tố hướng thần kinh là một số protein cần thiết cho sự sống còn và tăng trưởng của neuron thông qua úc chế hoặc làm chậm quá trình chết của neuron. Các yếu tố này có nguồn gốc từ tế bào cơ, một số cấu trúc do neuron chi phối và tế bào sao. Tác dụng của các yếu tố này mới chỉ được mô tả trong phòng thí nghiệm (*in vitro*). Một số được thấy có liên quan đến động kinh trên người và động vật thực nghiệm. Các yếu tố hướng thần kinh hay được nhắc đến là yếu tố hướng thần kinh (neurotrophic – NT 3,4,5,6,7), yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor – NGF), yếu tố tăng trưởng có nguồn

gốc từ não (brain derived neurotrophic factor - BDNF). Trong hệ thần kinh ngoại vi, các yếu tố hướng thần kinh được giải phóng từ các tế bào đích sau khi các tế bào này được chi phối thần kinh. Các neuron cảm giác và tế bào đích này đều được biệt hoá từ tế bào nguồn trong quá trình phát triển của bào thai. Sợi trực của các neuron này mọc dài ra về phía tế bào đích. Mỗi tế bào đích có thể nhận chi phối của nhiều neuron và tiết ra các yếu tố hướng thần kinh. Các yếu tố này sẽ gắn với receptor ở các tần cùng thần kinh rồi được vận chuyển ngược chiều về thân tế bào. Các yếu tố này sẽ hoạt hoá hệ gen để tạo những protein có liên quan đến sự phát triển, tăng trưởng và sống còn của neuron. Do số lượng có hạn của các yếu tố hướng thần kinh nên chỉ có một số neuron có khả năng tồn tại mà thôi.

Trong hệ thần kinh trung ương, hoạt động của các yếu tố hướng thần kinh phức tạp hơn ở ngoại vi. Các yếu tố hướng thần kinh được sinh ra từ neuron được vận chuyển về phía các tần cùng để tác dụng lên neuron sau synap. Tại đây các yếu tố hướng thần kinh sẽ gắn với receptor tyrosinkinase. Sự kết hợp này sẽ làm phosphoryl hóa tyrosin trong bào tương, dẫn đến truyền tín hiệu qua 3 con đường:

- Hoạt hoá protein G nhỏ có tên là Ras. Sau đó là hoạt hoá một loạt enzym và cuối cùng là hoạt hoá MAP - kinase. MAP - kinase đi vào nhân hoạt hoá tạo ra các yếu tố chống lại quá trình apoptosis của neuron.
- Hoạt hoá phospholipase C làm tăng Ca^{2+} nội bào gây hoạt hoá CAM - kinase. CAM - kinase cũng có tác dụng như MAP - kinase.
- Hoạt hoá IP3-kinase, enzym này có tác dụng hoạt hoá Bcl-2 chống lại quá trình apoptosis của tế bào thần kinh.

Yếu tố hướng thần kinh có liên quan nhiều đến bệnh lý động kinh hay được nhắc đến là NGF và BDNF. Tiềm chất kháng NGF vào động vật mới sinh sẽ phá huỷ hầu hết hạch giao cảm và gây biểu hiện giống cắt bỏ hệ giao cảm miễn dịch. Ở người trưởng thành, BDNF còn tạo ra và duy trì tính kích thích của hồi hải mã. Thực nghiệm cho thấy, BDNF có thể điều biến sự bộc lộ gen và tính mềm dẻo của neuron. Bộc lộ của BDNF tăng trong các mô hình gây động kinh thực nghiệm nói lên BDNF tham gia điều biến hoạt động của các ổ động kinh.

CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA ĐỘNG KINH

Các mạng lưới neuron tham gia vào cơ chế gây cơn động kinh

Cơ chế của các thể động kinh đã và đang dần được làm sáng tỏ. Đôi với cơn động kinh cục bộ, các hoạt động kịch phát xuất phát từ một vùng của não sẽ hoạt hóa các vòng nối neuron ở những mức độ khác nhau làm hoạt động động kinh lan ra các vùng của não. Trong cơn động kinh toàn bộ, người ta cho rằng có thể các neuron được hoạt hóa, lan truyền và kiểm soát nhờ một mạng

lưới đặc hiệu nào đó. Nhiều lý thuyết được đưa ra để giải thích cơ chế sinh bệnh của động kinh toàn bộ, tuy nhiên chưa có lý thuyết nào có thể cắt nghĩa đầy đủ được bản chất của thể động kinh này. Một số lý thuyết chính được đưa ra trong thời gian qua là:

- *Lý thuyết dưới vỏ não trung tâm của Penfield và Jasper (1950)*: Các phóng lực động kinh xuất hiện đồng thời trên cả một vùng lan tỏa của não chủ không phải từ một ổ. Vùng này được xem như một não trung tâm bao gồm vùng dưới đồi, phần trên của thân não, gian não cùng hệ thống tiếp nối với hai bán cầu đại não, trong đó hệ thống lưới hoạt hóa đi lén đóng vai trò chủ chốt. Lý thuyết này giải thích được triệu chứng lâm sàng của các cơn động kinh toàn bộ như mất ý thức, hoạt động điện não bất thường hai bên, đồng bộ cùng một lúc.
- *Lý thuyết vỏ não của Bancaud và Talairach(1960)*: Hoạt động động kinh xuất phát lúc đầu từ một ổ trên vỏ não (thường là thùy trán), sau đó nhanh chóng lan toàn bộ hai bán cầu.
- *Lý thuyết hệ lưới-vỏ não của Gloor (1970)*: Lý thuyết này là sự kết hợp của hai lý thuyết trên. Dựa trên các kết quả thu được trên thực nghiệm, tác giả thấy có sự tham gia quan trọng, tự phát của đồi thị và vỏ não trong cơn động kinh toàn bộ.

Các mạng lưới neuron thần kinh tham gia vào cơ chế động kinh có thể chia làm 3 nhóm: Khởi phát, lan truyền và kiểm soát.

- *Mạng lưới khởi phát*: Gồm một nhóm các cấu trúc đặc hiệu của vỏ não và/hoặc dưới vỏ. Như vậy, hoạt động của các thể động kinh sẽ tùy thuộc vào mạng lưới neuron nào nằm trong cấu trúc này. Ví dụ: một trong những cấu trúc chủ chốt của động kinh thái dương là hồi hải mã. Trong động kinh phản xạ, mạng lưới khởi phát nằm ở thân não hoặc vùng trán-Rolando. Đối với động kinh cơn váng thì mạng lưới khởi phát lại là các tiếp nối tương hỗ giữa vỏ não cảm giác-vận động và các nhân bên của đồi thị.
- *Mạng lưới lan truyền*: Từ vị trí khởi phát, các phóng lực động kinh có thể lan ra các neuron khác trong cùng một cấu trúc hoặc lan ra các cấu trúc xung quanh thông qua mạng lưới lan truyền (thường liên quan đến các đường phóng chiếu). Trong trường hợp động kinh tiến triển, các mạng lưới lan truyền này biến đổi liên tục và sự “mềm dẻo” này của hệ thần kinh có vai trò rất quan trọng trong việc gây động kinh.
- *Mạng lưới kiểm soát*: Cho đến hiện nay, vẫn chưa biết được tại sao các cơn động kinh lại dừng lại và tại sao khoảng cách giữa các cơn lại có thể dài như vậy. Giả thuyết cho rằng có một mạng lưới kiểm soát nào đó kiểm soát hoạt động của các cơn động kinh và khi hệ thống này không hoạt động sẽ dẫn đến trạng thái động kinh. Một trong những hệ thống kiểm soát động kinh được biết đến hiện nay là các hạch nền.

Tính mềm dẻo của neuron và yếu tố gây động kinh

Phản ứng của thần kinh đệm

Vai trò của tế bào hình sao trong cơ chế động kinh: Trong các tế bào thần kinh đệm, tế bào hình sao là loại bị biến đổi nhiều khi có cơn động kinh. Người ta cho rằng các biến đổi này có vai trò quan trọng trong điều biến quá trình gây động kinh thông qua các cơ chế khác nhau. Bên cạnh các tế bào hình sao, các tế bào thần kinh đệm khác cũng có thể bị biến đổi dưới tác động của một số thể động kinh.

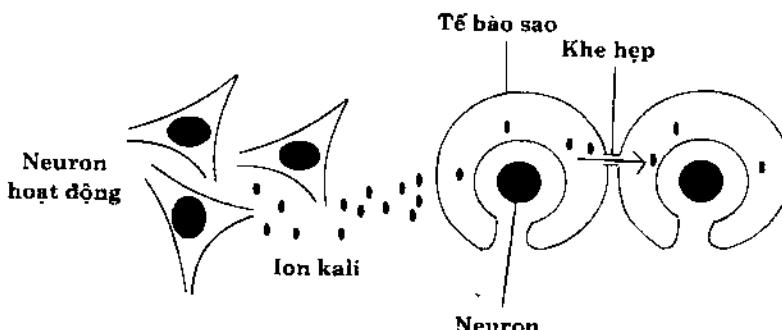
Hầu hết các cơn động kinh đều hoạt hóa tế bào hình sao dưới dạng phì đại và tăng sinh loại tế bào này. Hoạt hóa tế bào hình sao có thể dẫn đến bộc lộ quá mức một số protein như vimentin (protein của bộ xương tế bào). Hiện tượng hoạt hóa tế bào hình sao xuất hiện vài giờ sau cơn động kinh và kéo dài nhiều tuần ngay cả khi không còn cơn động kinh và không có tổn thương não. Ở vùng neuron thoái hóa, tăng sinh các tế bào hình sao có thể tạo thành sẹo thần kinh đệm bền vững. Hiện nay, cơ chế hoạt hóa các tế bào hình sao còn chưa được biết rõ, nhưng trên thực nghiệm cho thấy các neuron chết do cơn động kinh chưa đủ để gây hiện tượng này. Cho đến nay, người ta vẫn chưa biết rõ về hậu quả của hoạt hóa các tế bào hình sao. Có thể lúc đầu đây là một phản ứng thích nghi với cơn động kinh và sau đó là gây hại cho não. Dưới đây là *một số giả thuyết về vai trò của các tế bào hình sao trong cơ chế gây cơn động kinh:*

- *Tạo ra tính mềm dẻo của neuron (neuroplasticity):* Các yếu tố tăng trưởng và các phân tử kết dính do tế bào hình sao sản xuất ra có thể tham gia vào việc sắp xếp lại cấu trúc ổ động kinh (ví dụ: mọc ra các sợi xốp thần kinh).
- *Ôn định ion:* Cơn động kinh kèm theo biến đổi vi môi trường ion của neuron. Các neuron giải phóng K⁺ làm nồng độ ion này tăng ở ngoại bào. Bình thường, các tế bào hình sao điều chỉnh sự dao động nồng độ K⁺ thông qua việc chuyển ion này vào trong các tế bào hình sao. Nhiều nghiên cứu thấy các tế bào hình sao có khả năng lấy lại K⁺ ngoại bào nhưng lại cũng có thể tạo ra một làn sóng khử cực bằng cách phân phối lại K⁺ từ vị trí xuất phát hoạt động động kinh sang các tế bào bên cạnh (hình 1.3). Một số nghiên cứu khác lại cho thấy ở ổ động kinh vùng thái dương trong có hiện tượng giảm dòng K⁺ đi vào các tế bào hình sao cũng như giảm hoạt động của bơm Na⁺-K⁺-ATPase. Gần đây nhất, người ta thấy đột biến có thể gây “điều chỉnh chậm” kênh K⁺ ở một số thể động kinh.

Trong các tế bào có khả năng hưng phấn, điện thế hoạt động phát sinh do hoạt hóa các kênh Na⁺ phụ thuộc điện thế. Bình thường, các tế bào hình sao có loại kênh này nhưng mật độ thấp và tính hưng phấn bị hạn chế bởi dòng

dẫn truyền K^+ . Trong động kinh thái dương, người ta thấy không những tăng rõ mật độ các kênh Na^+ ở tế bào hình sao mà còn thấy chức năng sinh lý của các tế bào này bị biến đổi rất nhiều.

Mối quan hệ giữa neuron và các tế bào hình sao còn thể hiện cả ở các luồng ion Ca^{2+} đi vào trong tế bào này dưới tác động của hoạt hóa neuron. Điện thế hoạt động lan đến sẽ giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh ở khe synap liên quan đến các tế bào hình sao. Giải phóng chất dẫn truyền sẽ mở kho dự trữ Ca^{2+} trong tế bào hình sao và tạo nên dòng Ca^{2+} đi vào trong tế bào này, qua đó gây ức chế dẫn truyền của các synap liên quan đến khu vực tế bào hình sao. Giai đoạn tiếp sau, Ca^{2+} lại được giải phóng trở lại ngoại bào làm tái tạo các chất dẫn truyền thần kinh một cách đồng bộ trong khu vực chịu ảnh hưởng của tế bào hình sao và gây động kinh. Cuối cùng, trong tổ chức động kinh, giữa các tế bào hình sao hoạt hóa thấy có tăng số lượng loại khớp hẹp tạo điều kiện thuận lợi cho sự lan truyền khứ cực cũng như vận chuyển các dòng Ca^{2+} . Toàn bộ dữ kiện trên cho thấy tế bào hình sao có lẽ là cơ sở không những cho sự lan truyền hiện tượng khứ cực mà còn gây khứ cực neuron.



Hình 1.3. Sơ đồ cơ chế ổn định nồng độ ion K^+ của tế bào hình sao.

- **Bắt giữ glutamat và GABA:** Một giả thuyết khác là các tế bào thần kinh đệm có khả năng bắt giữ glutamat và GABA ở ngoại bào, qua đó điều biến được hoạt động của neuron. Ở động vật thực nghiệm, khi giảm các tế bào thần kinh đệm, đặc biệt tế bào hình sao vận chuyển glutamat, có thể gây động kinh.
- **Chuyển hóa năng lượng:** Khi nồng độ glutamat ở ngoại bào thấp, con đường chuyển hóa glutamat thành glutamin được ưu tiên. Glutamin được neuron sử dụng để sản xuất glutamat. Khi nồng độ glutamat ngoại bào tăng, chuyển hóa sẽ chủ yếu theo chu trình Krebs. Lactat được tạo ra có thể được sử dụng như nguồn năng lượng. Do vậy, giảm tổng hợp glutamin sẽ tạo ra bất thường quá trình dị hóa glutamat trong tế bào hình sao cũng như nồng độ của chất này ở ngoại bào gây

ngô độc tế bào. Tuy nhiên, có tác giả cho rằng thiếu glutamin làm giảm tổng hợp glutamat của neuron có thể lại là cơ chế thích nghi khi tăng glutamat ngoại bào.

Vai trò các tế bào thần kinh đệm khác trong cơ chế gây động kinh

Tế bào thần kinh đệm ít đuôi gai: Ở loại tế bào này, giảm tạo myelin, thoái hóa hắc thấy ở một số mẫu động kinh thực nghiệm, trong hội chứng West cũng thấy có hiện tượng bất thường myelin hóa. Tuy nhiên, các hiện tượng này là nguyên nhân hay hậu quả còn cần phải nghiên cứu thêm.

Tế bào vi thần kinh đệm: Hiện tượng hoạt hóa các tế bào vi thần kinh đệm được thấy ở một số mẫu động kinh thực nghiệm và ở người, cụ thể là số lượng các tế bào này tăng trong khu vực có thoái hóa thần kinh. Các tế bào vi thần kinh đệm có thể đóng vai như một đại thực bào, nhưng cũng có thể điều biến vùng gây động kinh qua giải phóng các yếu tố như interleukin IL-1beta (một loại cytokin làm tăng dẫn truyền glutamat).

Phân tán các tế bào hạt

Các tế bào hạt là các neuron tiết glutamat có chủ yếu ở hồi răng vùng hải mã. Tại móc hải mã thùy thái dương của bệnh nhân động kinh và trên động vật thực nghiệm bị động kinh mạn tính thường thấy các tế bào này bị phân tán. Có nhiều giả thuyết về sự phân tán này.

Bất thường phát triển trước sinh: Do yếu tố di truyền, các tế bào hạt bị phân tán do rối loạn việc di trú trong quá trình phát triển. Từ đó làm cho sốt cao có thể gây động kinh.

Rối loạn di trú của tế bào hạt sau sinh: Người ta cho rằng sau khi sinh, các tế bào hạt vẫn tiếp tục di trú, nhất là ở trẻ nhỏ. Các cơn co giật cấp tính do sốt cao có thể làm biến đổi sự di trú này và dẫn đến teo não. Ở người trưởng thành, sự di trú này cũng có thể bị ảnh hưởng do các cơn co giật. Tuy nhiên, người ta vẫn chưa giải thích được tại sao "mềm dẻo" này lại chỉ xảy ra ở một số bệnh nhân và nhiều khi lại chỉ ở một bên.

Trở lại tình trạng phát triển của thời kỳ bào thai: Sau các cơn động kinh, người ta thấy xuất hiện trở lại của một số yếu tố liên quan đến việc tạo ra các neuron và di trú tế bào trong lớp tế bào hạt. Chính các yếu tố này có thể hoạt hóa lại quá trình di trú của tế bào hạt.

Rối loạn phát triển và di trú của tế bào hạt có thể làm tăng tính nhạy cảm của một số cá thể đối với cơn động kinh. Mặt khác, sự phân tán của tế bào hạt sẽ tạo ra các tiếp nối synap mới với các sợi xốp, đây có thể là yếu tố

thuận lợi gây động kinh. Tuy nhiên cũng cần phải có nhiều nghiên cứu sâu thêm để khẳng định hiện tượng phân tán các tế bào hạt là nguyên nhân hay hậu quả của các cơn động kinh cũng như ảnh hưởng lợi, hại của hiện tượng này đối với bệnh nhân động kinh.

Xơ hóa hải mã

Hiện tượng xơ hóa hải mã lần đầu tiên được Sommer (1880) và sau đó là Bratz (1899) mô tả ở bệnh nhân động kinh. Đặc điểm giải phẫu bệnh của loại tổn thương này bao gồm mất các neuron và tăng sinh tế bào thần kinh đệm một bên hoặc hai bên nhưng không đối xứng.

Mất neuron: Các nhóm tế bào bị tổn thương nặng nhất là các tế bào hạt (neuron thần kinh thuộc hệ glutamat) chiếm từ 50-70%, sau đó là các neuron trung gian thuộc hải rắng, các tế bào vùng CA1, CA4 và vùng prosubiculum. Một số tế bào của vùng khác cũng bị mất neuron nhưng mức độ ít hơn (40%) như tế bào tháp vùng CA2, CA3. Bên cạnh đó, người ta lại thấy các sợi xốp (hệ glutamat) mọc thêm chồi ở lớp tế bào hạt và lớp tế bào tháp. Các loại sợi khác (neuropeptid Y và GABA) cũng mọc thêm chồi ở lớp phân tử phía ngoài. Điều này nói lên xơ hóa hải mã liên quan đến mạng lưới các sợi trực kích thích (sợi xốp) và ức chế (hệ GABA) - những hệ có thể khởi phát hoặc góp phần gây động kinh. Hiện tượng mất tế bào vùng hải mã cũng gặp ở nhiều loại tổn thương khác không phải động kinh và cả ở một số thể động kinh không phải động kinh thái dương (hội chứng West, hội chứng Lennox-Gastaut). Tuy nhiên, hình ảnh giải phẫu bệnh của những tổn thương này không hoàn toàn đặc trưng giống như ở bệnh nhân động kinh thái dương.

Giả thuyết về vai trò của xơ hóa hải mã trong động kinh: Trước năm 1950, co thắt mạch nuôi hải mã được cho là nguyên nhân gây xơ hóa thái dương nhưng giả thuyết này lại không giải thích được hiện tượng xơ hóa hay gặp ở một bên. Sau 1950, qua những kết quả nghiên cứu thu được, người ta cho rằng hiện tượng xơ hóa này thường liên quan đến những tai biến khi sinh trước đó. Từ 1961, bắt đầu xuất hiện khái niệm về các nguyên nhân thuận lợi gây xơ thùy thái dương: Các bệnh lý xảy ra trong đời gây mất ý thức trên 30 phút hoặc biến đổi nhận thức trên 4 giờ. Khoảng 80% căn nguyên loại này xảy ra trước 4 tuổi, số còn lại có thể gặp đến tận 29 tuổi. Cũng có tác giả cho rằng cơn động kinh tái phát nhiều lần cũng có thể gây xơ hóa thùy thái dương nhưng ý kiến này còn thiếu những bằng chứng thuyết phục.

Mọc chồi các sợi xốp ở hải mã trong động kinh

Mọc chồi của các neuron hệ thần kinh trung ương là hiện tượng các nhánh từ sợi trực của neuron mọc ra chiếm chỗ trống của các sợi trực bị thoái hóa của neuron bên cạnh và người ta cho rằng đây là một quá trình “sửa chữa”. Mọc chồi phối hợp với các cơn động kinh được Tauck và Nadler phát hiện lần đầu tiên vào năm 1985. Tiếp theo là nhiều nghiên cứu trên các mảnh

cắt thùy thái dương sau phẫu thuật, sau sinh thiết tử thi và trên động vật thí nghiệm người ta thấy xuất hiện các chồi thần kinh mọc từ các sợi trục tạo ra một mạng lưới chi phối lạc chỗ kèm theo sự bộc lộ quá mức của các receptor glutamat biểu hiện bằng tăng tính kích của các tế bào hạt. Tuy nhiên, cũng có nhiều trường hợp động kinh kéo dài nhưng không phát hiện thấy hiện tượng mọc chồi, ngược lại xuất hiện hiện tượng mọc chồi không phải luôn luôn đi kèm với động kinh.

Yếu tố hướng thần kinh và quá trình phát sinh động kinh

Các yếu tố hướng thần kinh có thể tham gia vào quá trình sinh động kinh. Ở người và trên động vật thực nghiệm bị động kinh, có sự bộc lộ một số yếu tố hướng thần kinh, nhất là tại vùng hải mã. Hiện nay, có hai giả thuyết còn đang bàn cãi về các chất này:

- Các yếu tố hướng thần kinh này có vai trò tạo làm tăng quá trình hình thành động kinh thông qua việc tạo thuận lợi các chất dẫn truyền thần kinh kích thích.
- Bộc lộ quá mức các chất này tạo ra khuynh hướng bảo vệ neuron khỏi quá trình chết theo chương trình do ngộ độc tế bào.

Vai trò của neuropeptid và sự phát sinh động kinh

Nhiều nghiên cứu gần đây đã cho thấy neuropeptid Y, somatostatin và các receptor của các chất này có vai trò điều hòa hoạt động của neuron ở tình trạng sinh lý cũng như trong cơn động kinh. Trên động vật gây động kinh thực nghiệm và ở các bệnh nhân động kinh nguồn gốc vùng thái dương, người ta thấy có sự tăng bộc lộ các neuropeptid Y và somatostatin. Có lẽ tăng giải phóng glutamat và/hoặc tăng bộc lộ yếu tố hướng thần kinh có nguồn gốc ở não (brain-derived-neurotrophic factor – BDNF) là nguyên nhân dẫn đến sự bộc lộ này. Hai peptid này có các tính chất chống động kinh đối với các cơn viêm (cơn limbic) và được coi là các chất chống động kinh nội sinh.

Mối liên quan giữa quá trình tạo neuron và động kinh

Trong một số thể động kinh, kể cả ở người hay động vật thực nghiệm, người ta thấy có kèm theo những biến đổi về hình thái và chức năng của nhiều vùng trên não, đặc biệt là vùng hải mã. Sự tạo neuron thần kinh (neurogenesis) được định nghĩa là khả năng của một số tế bào tự nhân lên, di trú và biệt hóa để tạo thành neuron. Quá trình này chủ yếu xảy ra ở thời kỳ bào thai và giai đoạn mới sinh. Tại một số cấu trúc của não người trưởng thành, quá trình tạo neuron thần kinh vẫn tiếp tục xảy ra nhờ sự tăng sinh từ những tế bào gốc khác nhau. Các tế bào gốc vẫn có thể tiếp tục nhân lên ở hai vùng :

- Vùng dưới tế bào ống nội tủy quanh não thất bên chủ yếu tạo ra các neuron trung gian của hành khứu và các neuron sẽ di trú tại vỏ não mới.
- Vùng dưới lớp hạt của hồi răng thuộc vùng hải mã tạo ra các tế bào hạt.

Các kết quả nghiên cứu cho thấy hiện tượng tạo thần kinh bị ức chế bởi các glucocorticoid, các chất dẫn truyền thần kinh kích thích và stress. Ngược lại, một số tình trạng bệnh lý như thiếu máu, động kinh lại làm tăng quá trình tạo thần kinh. Ngày nay người ta cho rằng hiện tượng tạo thần kinh có hai vai trò: 1/Do tạo ra nhiều neuron mới dẫn đến các chi phối lạc chỗ làm tăng khả năng phát sinh động kinh. 2/Hiện tượng tạo neuron thần kinh có thể là phản ứng bù trừ thích nghi với tình trạng mất neuron do động kinh gây ra.

CƠ CHẾ CỦA CƠN ĐỘNG KINH

Các phóng lực động kinh

Giả thuyết cho rằng biến đổi bất thường các dòng ion qua màng tế bào và sự mất cân bằng giữa hệ thống ức chế và hưng phấn của mạng lưới neuron gây ra tăng hoạt động đồng bộ của một quần thể neuron. Để nghiên cứu cơ chế của động kinh, người ta tạo ra trên động vật thí nghiệm tình trạng kích thích cấp tính hoặc mạn tính của não. Đặc trưng của các hoạt động động kinh là các phóng lực kịch phát và đồng bộ của một quần thể neuron. Biểu hiện trên điện não đồ của trạng thái neuron tăng kích thích là một *nhọn (gai)*. Nhờ việc ghi điện thế tế bào dựa trên công trình của Matsumoto và Ajmone-Marsan, người ta hiểu được sóng nhọn ghi được trên điện não đồ chính là hiện tượng khử cực kịch phát ổ ạt (Paroxysmal Depolarization Shift:PDS) gây ra các phóng lực của điện thế hoạt động tần số cao (các đợt bùng phát). Khi đưa penicillin vào vỏ não hoặc cấu trúc dưới vỏ của chuột cống trắng, người ta ghi được trên điện não đồ hoặc trên các cấu trúc của hồi hải mã một sóng nhọn biên độ lớn. Khi ghi điện thế của tế bào, khử cực kịch phát là một loạt các phóng lực điện thế hoạt động tần số cao. Khử cực kịch phát xuất hiện đột ngột và có thể ghi được trên điện não đồ, tuy nhiên lại không có biểu hiện gì trên lâm sàng - đây chính là hiện tượng kịch phát tồn tại giữa các cơn động kinh.

Theo Prince và Wilder, ổ động kinh có 3 phần: Các tế bào dễ kích thích là nguồn gốc tạo ra các hiện tượng khử cực kịch phát quan trọng nằm ở trung tâm của ổ động kinh, vùng trung gian và ngoài cùng là một vùng dày đặc các tế bào phân cực, không kích thích được, có vai trò hạn chế các phóng lực trong khung gian.

Ở màng neuron, Hodgkin và Huxley từ lâu đã nói đến vai trò của ion Na^+ trong pha khử cực nhanh của điện thế hoạt động, phenytoin là thuốc kháng động kinh hoạt động thông qua ức chế kênh này. Dòng ion K^+ ra khỏi tế bào

gây ưu phân cực màng tế bào, làm giảm tính kích của màng tế bào. Các ức chế các ion K⁺ ra khỏi màng tế bào (ví dụ: 4amino -pyridin hay tetra-ethyl-ammonium) sẽ làm xuất hiện các khử cực kịch phát. Trên thực nghiệm, người ta đã phát hiện được nhiều dòng K⁺ và một số dòng ion này lại phụ thuộc vào các ion Ca²⁺. Các dòng ion K⁺ đi ra có thể đóng vai trò chủ chốt trong cơ chế hạn chế phóng lực trong không gian và theo thời gian của tế bào. Vai trò của ion Ca²⁺ khá phức tạp. Ion Ca²⁺ đi vào trong tế bào ít nhất có tác dụng làm thay đổi điện thế và truyền các tín hiệu nội bào. Các tín hiệu được hoạt hóa bằng dòng Ca²⁺ liên quan đến các protein nhận cảm đặc hiệu như calmodulin và protein kinase C. Các nghiên cứu trước đây trên các mảnh cắt của tổ chức não bình thường đã cho thấy ở một số tế bào, đặc biệt là vùng hải mã (vùng C3) có các phóng lực tự phát nhưng không đồng bộ. Về hình thái học, các tế bào này giống các tế bào thấy được trên các mẫu động vật gây động kinh thực nghiệm bằng penicillin. Người ta đã nhận thấy PDS có liên quan đến ion Ca²⁺ đó vào trong neuron và dòng ion K⁺ đi ra.

Lan truyền của các phóng lực động kinh

Nếu khử cực kịch phát ô ạt là điều kiện cơ bản phát sinh động kinh thì việc chuyển từ trạng thái giữa cơn thành cơn động kinh lại phụ thuộc sự đồng bộ. Khi một quần thể các neuron ở tâm của ổ động kinh khử cực với tần số cao, các neuron bình thường kế cận có thể cũng bị khử cực và kéo theo lan truyền các hoạt động động kinh ra khắp hệ thần kinh trung ương. Sự lan truyền các hoạt động động kinh phụ thuộc vị trí ổ động kinh, các đường tham gia dẫn truyền các xung động động kinh và việc các xung động được diễn ra nhanh hay chậm.

Nếu hoạt động động kinh xảy ra ở vùng vận động, sự lan truyền sẽ xảy ra rất nhanh theo hệ thống vỏ-tủy hoạt hóa các neuron ở thân não, tủy sống và hệ thần kinh ngoại vi. Các phóng lực này có thể lan sang bán cầu đối diện. Hoạt động kịch phát ở thân não sẽ các trung tâm dưới vỏ điều biến thông qua các hệ thống ức chế. Lan truyền của các xung động động kinh có thể xảy ra rất nhanh theo các đường đi xuống, đặc biệt là các đường thuộc hệ lưỡi hoạt hóa, lúc này tất cả quần thể neuron của ổ động kinh đều bị các phóng lực động kinh tác động. Các hiểu biết hiện nay về cơ chế gây đồng bộ của các neuron còn chưa đầy đủ. Người ta cho rằng mất khả năng ức chế synap gây tăng tính kích thích neuron dẫn đến sự đồng bộ của hoạt động động kinh.

Kết thúc các phóng lực động kinh

Các yếu tố hạn chế lan truyền và làm ngừng các hoạt động động kinh bao gồm sự tích tụ các chất chuyển hóa trong tế bào sau cơn động kinh, các tế bào thần kinh đệm hình sao tham gia vào thu hồi K⁺ ngoại bào, vai trò của các chất dẫn truyền thần kinh ức chế và một số cấu trúc ức chế như tiểu não. Ở tế bào, trong cơn động kinh, người ta nhận thấy có chuyển hóa yếm khí thứ phát

do giảm lượng oxy cung cấp gây toan hóa tế bào, giảm hoạt động ATP-ase, nguồn gốc của sự hoạt hóa các dòng K⁺ tạo nên ưu phân cực có tác dụng ức chế các phóng lực kịch phát.

NGHIÊN CỨU ĐỘNG KINH TRÊN THỰC NGHIỆM

Vì nhiều lý do khác nhau, trong đó có cả các ràng buộc về đạo đức học, các nghiên cứu về cơ chế động kinh không thực hiện được trên người. Chính vì vậy, các nghiên cứu về bệnh lý này chủ yếu chỉ được tiến hành dựa trên mô hình gây động kinh trên động vật thí nghiệm. Bên cạnh việc quan sát các neuron trong môi trường nuôi cấy, các mảnh cắt phần não đã phẫu thuật của bệnh nhân động kinh, nghiên cứu mối liên quan giữa các biểu hiện lâm sàng, điện não đồ (điện cực kim ghi trực tiếp trên não) và đáp ứng của thuốc đối với cơn động kinh trên động vật thực nghiệm có thể giúp đưa ra các lý thuyết về sinh lý bệnh, di truyền học phân tử của động kinh. Cho đến hiện nay, người ta đã tạo được ra rất nhiều mẫu động kinh khác nhau phục vụ trong nghiên cứu như cơn vắng ý thức, cơn động kinh toàn bộ cơn lớn (cơn tăng trương lực - co giật) ở loài gặm nhấm, cơn động kinh giật cơ, động kinh nhạy cảm với ánh sáng ở khỉ Papio, động kinh phản xạ ở gà Fayoumi... Các tác nhân gây động kinh hay dùng trong thực nghiệm hiện nay là pentylenetetrazol, acid kainat, pilocarpin hoặc kích thích điện.

Mẫu thực nghiệm nghiên cứu về một thể động kinh được coi là chuẩn khi đạt được ba yêu cầu sau:

- **Tính đồng nhất:** Nguyên nhân gây ra thể động kinh trên động vật thực nghiệm phải giống nguyên nhân gây ra thể này ở trên người.
- **Cùng kiểu hình:** Các biểu hiện lâm sàng trên động vật thực nghiệm phải giống (tương đồng) với các triệu chứng lâm sàng trên người.
- **Có tính dự báo:** Cơn động kinh gây được trên thực nghiệm phải đáp ứng với thuốc kháng động kinh giống như trên người và các thuốc làm cơn động kinh nặng lên trên người thì cũng làm nặng cơn động kinh trên động vật thí nghiệm.

Trên thực tế rất khó đạt được cả ba điều này, do vậy các thành tựu đạt được trong phòng thí nghiệm vẫn chỉ được nhìn nhận như là một biến thể của động kinh trên người. Tuy vậy, đây luôn là cơ sở rất quan trọng giúp hướng tới một cơ chế gây động kinh thực sự ở người.

Hiện tượng *mồi* (*kindling*) là mẫu thực nghiệm do Goddard (1969) đưa ra cho phép nghiên cứu những hiện tượng sinh lý và sinh hóa của động kinh cục bộ không do tổn thương não, gần giống động kinh thái dương ở người. Tác giả đã dùng dòng điện có cường độ dưới ngưỡng co giật kích thích vào vùng hải mã hoặc vào các cấu trúc vỏ não mới của chuột. Các chuỗi kích thích đầu tiên chỉ gây một phóng lực động kinh tạm thời mà không làm thay đổi hành vi của

con vật. Nếu tiếp tục kích thích hàng ngày, các đáp ứng điện học sẽ tăng lên, các cơn động kinh cục bộ xuất hiện tăng dần và cuối cùng là các cơn động kinh toàn bộ. Năm 1972, Racine đã mô tả các giai đoạn với các triệu chứng khác nhau trong thực nghiệm mồi hệ viễn. Tác giả đã mô tả 5 giai đoạn kế tiếp nhau quan sát được trên động vật trong khi làm thực nghiệm này:

Giai đoạn 1: Giật cơ mặt

Giai đoạn 2: Gật đầu và xuất hiện các hoạt động liên quan đến miệng-ăn.

Giai đoạn 3: Giật cơ chi trên.

Giai đoạn 4: Uốn tăng trương lực của thân.

Giai đoạn 5: Ngã và co giật toàn thân.

Giai đoạn 2 có lẽ là giai đoạn không thể thiếu được trong quá trình mồi vì một khi đã có giai đoạn này, các biến đổi hành vi tiếp sau sẽ giống hệt nhau. Khi đã bị mồi, con vật thí nghiệm sẽ xuất hiện cơn động kinh toàn bộ cho dù chỉ bị một kích thích đơn độc và tình trạng này có thể kéo dài nhiều tháng sau khi đã ngừng các kích thích. Cơn động kinh tự phát hiếm gặp và đòi hỏi phải có nhiều kích thích trước đó. Các dấu hiệu điện học kèm theo triệu chứng lâm sàng là khi có kích thích ban đầu với cường độ vừa đủ sẽ gây một đáp ứng nhịp tuyển nạp (kết hợp) dưới dạng các nhọn-sóng, biên độ tăng tương ứng với một phóng lực kịch phát. Hiệu quả đáng ngạc nhiên nhất của phương pháp mồi là các phóng lực lan sang các cấu trúc bên cạnh, đặc biệt là các cấu trúc thái dương bên đối diện giúp cắt nghĩa một số ổ mà ta hay gọi là soi gương thấy ở bệnh nhân động kinh. Khi phóng lực lan đến thân não sẽ gây cơn toàn bộ hóa. Khi dừng kích thích, người ta vẫn ghi được hoạt động giữa các cơn dưới dạng các nhọn đơn độc ở các cấu trúc thuộc vùng thái dương như hạnh nhân và hải mã nhưng cũng thấy cả ở vùng gian não và các vùng khác của vỏ não. Mẫu thực nghiệm mồi rất thuận tiện để nghiên cứu sự tiến triển một tình trạng động kinh mạn tính. Cơ chế phát sinh ổ động kinh có thể liên quan đến sự giảm ức chế của synap. Trong quá trình mồi, dòng Ca^{2+} dọc theo các tế bào tháp vùng CA1 tăng lên. Tăng nồng độ của calci ở ngoại bào sẽ làm giảm tạm thời tính nhạy cảm của các receptor GABA. Như vậy, có lẽ có một mối liên quan giữa việc biến đổi tính thấm của màng neuron đối với ion calci và giảm tính nhạy cảm của các receptor GABA trong quá trình mồi. Người ta cũng nhận thấy có giảm dần mật độ các neuron trung gian hệ GABA ở vùng hải mã và tăng tính nhạy cảm của receptor NMDA sau khi thực hiện mồi.

Một nghiên cứu tương tự mồi cũng được sử dụng để nghiên cứu về vai trò của receptor NMDA trong việc gây động kinh. Năm 1973, Blis và Lomo trong khi nghiên cứu trên vùng hải mã-một cấu trúc tham gia vào việc học tập và động kinh đã phát hiện thấy rằng khi kích thích điện tần số cao các cấu trúc này, dẫn truyền qua synap sẽ được khuyếch đại và dễ dàng hơn. Hiện tượng tạo điện thế kéo dài này có thể thấy trong nhiều ngày thậm chí nhiều

tuân. Tại Đại học Bristol, nghiên cứu trên các mảnh cắt của hồi hải mã đã cho thấy các chất đối vận với NMDA (APV hay D-amino-5-phospho varelat) ngăn được việc tạo điện thế kéo dài. Hiện tượng này cũng thấy trên mẫu thực nghiệm mỗi. Như vậy, việc tạo ra hiện tượng mỗi phụ thuộc vào kích thích các receptor NMDA (loại receptor gây tăng dòng calci nội bào). Calci thẩm vào cùng thời điểm đó sẽ không được tiếp nhận nếu như không được nhận dạng trong tế bào. Chỉ có những phần của tế bào nơi receptor NMDA được glutamat hoạt hóa mới cho calci vào. Nồng độ calci tăng đặc biệt ở trong tế bào dẫn đến các biến đổi sinh hóa tại chỗ làm tăng hiệu quả dẫn truyền synap. Người ta cho rằng receptor NMDA tham gia và quá trình làm xuất hiện các phỏng lực đồng bộ ở các cơn động kinh. Khi sử dụng các chất đối vận với NMDA trong mẫu thực nghiệm, các chất này làm giảm hoạt động sinh động kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Babb TL, Brown WJ, Pretorius JK, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH (1984). Temporal volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*; 25: 729-740.
2. Baraban SC, Hollopeter G, Rtickson JC, Schwartzkroin PA, Palmiter RD. Knock-out mice reveal a critical antiepileptic role for neuropeptide Y. *J Neurosci* 1997; (17) 8927-8936.
3. Ben- Ary Y, Tremblay E, Riche D, Ghilini G, Naquet R (1981). Electrographic, clinical and pathological alterations following system administration of kainic acid, bicuculline and pentylenetetrazole: metabolic mapping using the deoxyglucose method with special reference to the pathology of epilepsy. *Neuroscience*; 6: 1631-1691.
4. Bouilleret V, Ridoux V, Depaulis A, Marescaux C, Neglig A, Le gal La Salle G (1999a). Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainate injection in adult mice: EEG, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, (89), 717-729.
5. Braunwald, E; Fanci. A.S; Kasper. D.L; et al (2002) *Harrison's Manual of Medicine*, 15th Edition, Mc Graw - Hill, Boston.
6. Bregola G, Dumont Y, Fournier A, Zucchini S, Quirion R, Simonato M. Decreased levels of neuropeptide Y5 receptor binding sites in two experimental models of epilepsy. *Neuroscience* 2000; (98), 697-703.
7. Cavazos JE, Das I, Sutula TP (1994). Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures *J Neurosci*; 14: 3106.

8. Friedman LK (1998) Selective reduction of GluR2 protein in adult hippocampal CA3 neurons following status epilepticus but prior to cell loss. *Hippocampus*, (8), 511-525.
9. Gabbi M, Moneta D, Ravizza T, Aliprandi M, Pirana L, Michalkiewicz M, Schwarzer C, Furtlinger S, Speek G, Vezzani A (2000). Transgenic rats overexpressing neuropeptide Y (NPY) are less susceptible to kainate-induced seizures and to kindling epileptogenesis. *Epilepsia*, 41(57): 24.
10. Gariboldi M, Conti M, Cavalieri D, Samanin R, Vezzani A (1998). Anticonvulsant properties of BIBP3226, a non-peptide selective antagonist at neuropeptide Y Y1 receptors. *Eur J Neurosci*, (10), 757-759.
11. Guilhem D, Dreyfus PA, Makiura Y, Suzuki F, Onteniente B (1996) Short increase of BDNF messenger RNA triggers kainic acid-induced neuronal hypertrophy in adult mice. *Neuroscience*, (72), 923-931.
12. Guyton and Hall (2000) *Textbook of Medical Physiology*, 10th Edition, Printed in the USA.
13. Ho MWY, Beck-Sickinger AG, Colmers WF. Neuropeptide Y5 receptors reduce synaptic excitation in proximal subiculum, but not epileptiform activity in rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol* 2000; 83: 723-734.
14. Houser C (1990) Granule cell dispersion in the dental gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain research* (535), 195-204.
15. Houser CR (1990). Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*; 535: 195- 204.
16. Isokawa M, Fried I (1996). Extracellular slow negative transient in the dentate gyrus of human epileptic hippocampus in vitro. *Neuroscience*, (72), 31-37.
17. John Bullock; Joseph Boyle; Michael B. Wang (1995) *Physiology*, 3rd Edition, Printed in the USA.
18. Kawa LM, Higashima M, Kim JH, Spencer DD (1989). Epileptiform discharges evoked in hippocampal brain slices from epileptic patients. *Brain Res*, 493(1): 168-74.
19. Klapstein GJ and Colmers WF. Neuropeptide Y suppresses epileptiform activity in rat hippocampus in vitro. *J Neurophysiol* 1997, (78), 1651-1661.
20. Longo BM, Mello LE (1998). Supragranular mossy fiber sprouting is not necessary for spontaneous seizures in the intrahippocampal kainate model of epilepsy in the rat *Epilepsy Res*; 32:172-82.
21. Margerison JH, Corsellis JAN (1966) Epilepsy and the temporal lobe: a clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*, (89),499-530.
22. Marsh DJ, Baraban SC, Hollopeter G, Palmiter RD (1999). Role of the Y5 neuropeptide Y receptor in limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci USA*; (96),13518-13523.

23. Mathern GW, Babb TL, Armstrong DL (1997). Hippocampal sclerosis. In; Engel J, Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadenphia: Lippincott-Raven Publ.: 133- 155.
24. Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A (1998). Leite JP, Chimelli, Born DE, Fried I, Sakamoto AC, Assorati JA, Peacock WJ, Ojemann GA, Adelson PD. Altered hippocampal kainate- receptor mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Neurobiol Dis*, (5), 151-76.
25. Mazarati AM, Liu H, Soomerts U, Sankar R, Shin D, Katsumori H, Langel U, Wasterlain C (1998). Galanin modulation of seizures and seizure modulation of hippocampal galanin in animal models of status epileptics. *J Neurosci*, (18), 1070-1077.
26. McNamara JO (1999). Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*, 399 (suppl. 24), A15-A22.
27. Miller KK, Hoffer A, Svoboda KR, Lupica CR (1997). Cholecystokinin increases GABA release by inhibiting a resting K⁺ conductance in hippocampal interneurons. *J Neurosci*, (17), 4994 - 5003.
28. Molnar O, Nadler JV (1999). Mossy Fiber- Granule Cell Synapses in the Normal and Epileptic Rat Dentate Gyrus Studied With Minimal Laser Photostimulation. *J Neurophysiol*, (82), 1993-1994.
29. Monno A, Rizzi M, Samanin R, Vezzani A (1993). Anti-somatostatin antibody enhances the rate of hippocampal kindling in rats. *Brain Res*, (602), 148-152.
30. Okajaki MM, Molnar P, Nadler JV (1999). Recurrent mossy fiber pathway in rat dentate gyrus: synaptic currents evoked in presence and absence of seizure-induced growth. *J Neurophysiol*, (81): 1645-50.
31. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH (1997) Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J. Neurosci.m* (17), 3727-3738.
32. Patrylo PR, van den Pol AN, Spencer DD, Williamson A (1999). Npy inhibits glutamatergic excitation in the epileptic human dentate gyrus. *J. Neurophysio*, (82), 478-483.
33. Patrylo PR, Schweitzer JS, Dudek FE. Abnormal responses to perforant path stimulation in the dentate gyrus of slices from rats with kainate-induced epilepsy and mossy fiber reorganization. *Epilepsy Res*, (36),31-42.
34. Piekut DT, Phipps B. Corticotropin-releasing factor-immunolabeled fibers in brain regions with localized kainate neurotoxicity. *Acta Neuropathol*, (98), 622-628.
35. Rafiki A, Khrestchatsky M, Ben-Ari Y, Represa A (1998). Long lasting enhanced expression of hippocampal NMDA-R1 receptor mRNAs in kainate model of epilepsy. *European Journal of Neuroscience*, (10), 497-507.
36. Represa A, Jorquera I, Le Gal la Salle G, Ben-Ari Y (1993). Epilepsy induced collateral sprouting of hippocampal mossy fiber: does it induces the development of ectopic synapses with granule cell dendrites. *Hippocampus*, (3), 257-68.

37. Represa A, Tremblay E, Ben-Ari Y(1987). Aberrant growth of mossy fibers and enhanced kainic acid binding sites induced in rats by early hyperthyroidism. *Brain Res*; 423: 325-328.
38. Rodney Rhoades, Richard Pflanzer (2003) *Human Physiology*, 4th Edition, Saunders College Publishing.
39. Silverthorn (2001) *Human Physiology*, 2nd Editon, Printed in the USA.
40. Sloviter RS (1992). Possible functional consequences of synaptic reorganization in the dentate gyrus of kainate-treated rats. *Neurosci Lett*; 137: 91-96.
41. Suzuki F, Junier MP, Guilhem D, Sorensen JC, Onteniente B (1995) Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, (64), 665-674.
42. Tauck DL, Nadler JV(1985). Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *J. Neurosci* ; 5:1016-1022.
43. Tortora Grabowski (2003) *Principle of anatomy and physiology*, 10th , Willey International Edition.
44. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L (1983). Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: Behavioral, electroencephalographic and neuropathological study. *Brain Res.*; 9: 315-335.
45. Vander.A; Sherman. J; Luciano.D (2001) *Human Physiology - The Mechanism of Body Function*, 7th Edition, McGraw - Hill Companies.
46. Vezzani A, Serafini R, Stasi MA, Vigano G, Rizzi M, Samanin R.A (1991) peptidase-resistant cyclic octapeptide analog of somatostatin (SMS201-995) modulates seizures induced by quinolinic and kainic acids differently in the rat hippocampus. *Neuropharmacology*, (30), 345-352.
47. William F. Ganong (2001) *Review of Medical Physiology*, 20th Edition, McGraw - Hill Companies.
48. Woldbye DPD, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Klemp K, Madsen TM, Bolwig TG. Powerful inhibition of kainic acid seizures by neuropeptide Y via Y5-like receptors. *Nature Med* 1997; (3), 761-764.
49. Zhang LX, Smith MA, Li XL, Weiss SRB, Post RM (1998). Apoptosis of hippocampal neurons after amygdala kindled seizures. *Mol Brain Res*; 55: 198-208.

Chương II. **Dịch tễ học động kinh**

Cho đến nay, đã có nhiều công trình nghiên cứu về dịch tễ học động kinh được công bố. Ở giai đoạn đầu, các nghiên cứu *Dịch tễ học mô tả* không những cung cấp thông tin về tần số mắc bệnh qua các tỷ lệ hiện mắc, tỷ lệ mới mắc, tỷ lệ tử vong, phân bố bệnh theo tuổi, giới mà còn giúp tiếp cận nguyên nhân gây bệnh. Giai đoạn tiếp theo là các công trình về *Dịch tễ học phân tích*. Phương pháp này đòi hỏi thiết kế nghiên cứu tỉ mỉ, chính xác với mục đích đánh giá vai trò của một số yếu tố nguy cơ, qua đó giúp đưa ra chiến lược về chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh. Nội dung chủ yếu của phần này là giới thiệu một số khái niệm cơ bản dùng trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh được Liên hội Quốc tế Chống động kinh (ILAE: International League Against Epilepsy) thống nhất cho đến thời điểm này và điểm một số công trình quan trọng được công bố trong thời gian qua.

CÁC KHÁI NIỆM VỀ ĐỘNG KINH TRONG NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC

Do sự hiểu biết về động kinh khác nhau tùy từng nước, phương pháp nghiên cứu không giống nhau tùy theo từng tác giả, các khái niệm về *cơn động kinh cấp tính triệu chứng* và *động kinh* còn được áp dụng chưa đúng đắn đã dẫn đến các kết quả nghiên cứu dịch tễ học nhiều khi rất khác nhau, thậm chí có thể trái ngược nhau. Ngày nay, Phân loại theo cơn động kinh (1981) và Phân loại theo hội chứng động kinh (1989) của ILAE là hai phân loại được sử dụng nhiều nhất trong lâm sàng động kinh. Để giúp các nghiên cứu có một phương pháp thống nhất cho phép so sánh các kết quả thu được với nhau, ILAE đã đưa ra một bản hướng dẫn (1993) bao gồm các khái niệm và định nghĩa cơ bản trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh.

Cơn động kinh “là biểu hiện lâm sàng gây ra do sự phóng điện bất thường, kịch phát và quá mức của một nhóm neuron ở não”. Biểu hiện trên lâm sàng là các triệu chứng xảy ra đột ngột, tam thời liên quan đến vùng vỏ não bị phóng điện nêu trên, bao gồm biến đổi ý thức, vận động, cảm giác, tự động, hoặc tâm thần mà người bệnh hoặc những người xung quanh nhận cảm được. Các rối loạn chức năng vỏ não này có thể cấp tính và thường tạm thời (nhiều khi chỉ là một cơn động kinh đơn độc).

Các cơn động kinh do kích thích hoặc không do kích thích: Các cơn động kinh có thể là biểu hiện của nhiều bệnh não hoặc bệnh hệ thống. Giai đoạn đầu, cần xác định cơn động kinh có phải do tổn thương não gây ra hay không. Vì vậy, người ta phân chia thành các cơn động kinh do kích thích (provoked seizure) hoặc không do kích thích (unprovoked seizure).

Các cơn động kinh do kích thích còn gọi là các cơn động kinh triệu chứng cấp tính. Các cơn này xảy ra liên quan mật thiết về thời gian với một tổn thương cấp tính, một tình trạng rối loạn chuyển hóa hoặc nhiễm độc (nhiễm khuẩn, khói u, tai biến mạch não, chấn thương sọ não, chảy máu nội não, nhiễm độc cấp tính hoặc cai rượu). Thường đây là các cơn động kinh đơn độc nhưng cũng có thể tái phát, thậm chí chuyển thành trạng thái động kinh khi tình trạng bệnh lý cấp tính xảy ra.

Các cơn động kinh không do kích thích là các cơn động kinh không thấy có sự tham gia của tổn thương cấp tính, rối loạn chuyển hóa hoặc nhiễm độc. Loại này được chia thành hai nhóm: 1/*Cơn động kinh triệu chứng liên quan xa không do kích thích* (Remote symptomatic unprovoked seizures): Cơn động kinh xảy ra có liên quan đến một quá trình bệnh lý trước kia đã được xác định rõ và quá trình này làm tăng nguy cơ các cơn động kinh. Nhóm này có hai phân nhóm: (a) Liên quan đến các bệnh lý gây bệnh não đã ổn định (ví dụ: nhiễm khuẩn, chấn thương sọ não hoặc tai biến mạch não xảy ra trước đó). (b) Liên quan đến bệnh lý tiến triển của hệ thần kinh trung ương (khối u não phân độ thấp, nhiễm khuẩn, nhiễm virus chậm, nhiễm HIV, nhiễm ký sinh trùng, các bệnh lý tự miễn, các bệnh chuyển hóa đã được xác định và các bệnh thoái hóa thần kinh). 2/*Các cơn động kinh không do kích thích không rõ cẩn nguyên* (Unprovoked seizures of unknown etiology). Đây là những trường hợp động kinh không tìm thấy gì bất thường trong tiền sử của bệnh nhân.

Cơn động kinh đơn độc: Thuật ngữ này dùng để nói lên tình trạng một hay nhiều cơn động kinh xảy ra dưới 24 giờ. Đối với người đang dùng thuốc kháng động kinh, cơn động kinh xảy ra đơn độc có thể do bản chất của bệnh nhưng cũng có thể do đã bị thuốc kháng động kinh ức chế một phần. Nếu không điều trị, cơn động kinh có thể tiếp tục xảy ra, tuy nhiên lúc này chưa được coi những bệnh nhân này là động kinh do họ mới chỉ có một cơn động kinh.

Cơn động kinh sơ sinh: Các cơn động kinh xảy ra trong vòng 4 tuần đầu sau sinh.

Động kinh là sự tái diễn từ hai cơn động kinh trở lên cách nhau trên 24 giờ, không phải do sốt cao và các nguyên nhân cấp tính khác như rối loạn chuyển hóa, ngừng thuốc hay ngừng rượu đột ngột gây nên.

Động kinh hoạt động: Động kinh được coi là đang hoạt động khi bệnh nhân có tiền sử động kinh và có ít nhất một cơn động kinh trong vòng 5 năm tính đến thời điểm được xác định chẩn đoán, bất kể có điều trị thuốc kháng động kinh hay không. Khái niệm này có thể thay đổi tùy theo mục đích nghiên cứu, một số tác giả rút ngắn thời gian đánh giá động kinh hoạt động là 2 năm.

Động kinh lui bệnh sau điều trị: Động kinh không có cơn từ 5 năm trở lên (theo một số tác giả, thời gian này là 2 năm) kể từ khi được xác định chẩn đoán và điều trị.

Động kinh lui bệnh không điều trị: Động kinh không có cơn từ 5 năm trở lên kể từ khi được xác định chẩn đoán và không điều trị thuốc kháng động kinh.

Động kinh nguyên phát là một số hội chứng động kinh cục bộ hay toàn bộ có triệu chứng lâm sàng đặc trưng và dấu hiệu điện não đồ đặc hiệu. Các hội chứng này chủ yếu gặp ở bệnh nhân không có bất thường gì ở não. Cơ chế của động kinh loại này là ngưỡng co giật của não giảm, thường do di truyền, bắt kể là có phát hiện được tiền sử gia đình có người bị động kinh hay không.

Động kinh căn nguyên ẩn là động kinh cục bộ hay toàn bộ trong đó không phát hiện thấy bất thường về tiền sử gia đình, các thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng cũng không tìm ra nguyên nhân có thể gây động kinh.

Như vậy, chẩn đoán động kinh căn nguyên ẩn dựa vào các chỉ tiêu âm tính (không phát hiện được nguyên nhân). Ngược lại, động kinh triệu chứng hoặc nguyên phát lại được xác định dựa trên các chỉ tiêu dương tính (tìm thấy nguyên nhân hoặc đáp ứng được các tiêu chuẩn cụ thể).

Trạng thái động kinh: Là sự lặp lại của các cơn động kinh với khoảng cách giữa các cơn ngắn, ở giai đoạn giữa các cơn động kinh có biến đổi ý thức và/hoặc có các dấu hiệu thần kinh nói lên có tổn thương tế bào thần kinh ở vỏ não do các phóng điện trong cơn động kinh gây ra. Trên thực hành lâm sàng, trạng thái động kinh là sự tái diễn của các cơn động kinh đơn độc kéo dài trên 30 phút hoặc các cơn động kinh xảy ra liên tục mà chức năng vỏ não không hồi phục trong một thời gian ít nhất 30 phút. Một số tác giả gần đây với mục đích can thiệp điều trị sớm đã đề xuất khi một cơn động kinh kéo dài trên 5 phút cũng có thể coi là trạng thái động kinh nhưng quan niệm này chưa chính thức được chấp nhận (xem chương VIII).

Co giật do sốt cao: Là cơn động kinh xảy ra ở trẻ em trên 1 tháng tuổi và dưới 5 tuổi kèm theo sốt cao không do nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương, tiền sử không có cơn động kinh vào thời kỳ sơ sinh, không có cơn động kinh không do kích thích hay các cơn động kinh triệu chứng cấp tính trước đó.

Các cơn không phải động kinh: Các biểu hiện lâm sàng không liên quan đến hiện tượng phóng điện của một nhóm neuron vỏ não. Các cơn này bao gồm rối loạn chức năng não như chóng mặt, ngất, động tác bất thường, các cơn tự động xảy ra ban đêm liên quan đến rối loạn giấc ngủ, quên toàn bộ thoáng qua, đau nửa đầu (migrain), đái dầm, các cơn rối loạn hành vi đột ngột do cơn nguyên tâm thần. Tuy nhiên, các cơn như vậy có thể phối hợp với các cơn động kinh thực sự (xem chương VI).

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC ĐỘNG KINH

Các nghiên cứu dịch tễ học động kinh được tiến hành trên nhiều đối tượng, nhiều vùng địa lý khác nhau. Ở các nước phát triển, nghiên cứu dịch tễ

học động kinh được tiến hành ở thành phố. Ngược lại, ở các nước đang phát triển, nghiên cứu dịch tễ học lại được thực hiện chủ yếu ở nông thôn. Các nghiên cứu về dịch tễ học động kinh ở các nước đang phát triển và một số nước phát triển thường được thực hiện trên toàn bộ một vùng dân cư với các đặc điểm dân tộc, kinh tế, xã hội, văn hóa và các lứa tuổi khác nhau. Bên cạnh đó, một số tác giả như Tallis, Delacourt lại nghiên cứu dịch tễ học động kinh theo tuổi và các nghiên cứu này đã cho thấy tỷ lệ mắc động kinh tăng theo tuổi ở người già. Ngoài ra, một số tác giả khác còn đi sâu vào nghiên cứu dịch tễ học từng loại cơn động kinh cụ thể.

Hầu hết các nghiên cứu dịch tễ học động kinh trước đây không sử dụng thuật toán để tính cỡ mẫu. Cỡ mẫu dường như phụ thuộc vào mục đích và khả năng thực thi của từng nghiên cứu và dao động từ vài trăm người cho tới vài nghìn người (Brid, 1962; Cromtrie và cộng sự 1960). Hauser và Kurland qua nghiên cứu 55.000 dân ở Rochester-Minnesota, trên cơ sở dữ liệu thu được đã suy ra được số bệnh nhân động kinh trên toàn nước Mỹ. Cỡ mẫu trong các nghiên cứu dịch tễ học động kinh thường bao gồm toàn bộ số dân trong vùng nghiên cứu hoặc được chọn ngẫu nhiên đơn, ngẫu nhiên phân tầng với đơn vị thường theo địa giới hành chính hoặc theo địa lý.

CÁC PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU DỊCH TỄ HỌC ĐỘNG KINH

Cho đến nay, chủ yếu các nghiên cứu dịch tễ học động kinh trên thế giới được thực hiện dựa trên *phương pháp hồi cứu* các bản ghi điện não, bệnh án, đơn điều trị động kinh. Phương pháp này cho phép tiết kiệm được nguồn nhân lực cũng như kinh phí nghiên cứu. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là bỏ sót nhiều bệnh nhân do không phải bệnh nhân nào có cơn động kinh đầu tiên cũng đến khám và việc chẩn đoán xác định động kinh nếu không phải bác sĩ chuyên khoa cũng có thể làm lầm hoặc bị bỏ sót. Do vậy, thực tế các số liệu thu được ở các nghiên cứu loại này chỉ phản ánh một phần thông tin về dịch tễ học động kinh hay nói một cách khác, các nghiên cứu hồi cứu chỉ nêu được phần nổi của tảng băng trên đại dương mà thôi.

Bên cạnh các nghiên cứu hồi cứu, cũng có một số tác giả công bố các *nghiên cứu tiến cứu* (Kurland 1959; Hauser và Kurland 1975; Tekle-Haimanot và cs 1988; Loiseau và CS 1990; Hauser 1991, 1993; Jallon và cs 1997). Trong các nghiên cứu này, công trình của Hauser và cộng sự tại Rochester được thiết kế một cách khoa học, hệ thống, chặt chẽ với thời gian dài nhất từ 1935 cho tới những năm 90 của thế kỷ XX. Các nghiên cứu tiến cứu đòi hỏi chi phí tốn kém hơn nhiều nhưng các số liệu lại có giá trị hơn do chủ động được các chỉ tiêu chẩn đoán và việc xác định chẩn đoán thường được các bác sĩ chuyên khoa (các nhà động kinh học hoặc thần kinh học) trực tiếp thực hiện. Nghiên cứu dịch tễ học tại cộng đồng giai đoạn này thường dựa trên các câu hỏi sàng lọc và do các điều tra viên không phải nhân viên y tế thực hiện. Phương pháp này có hiệu quả trong việc phát hiện các cơn tăng

trương lực-co giật và các cơn động kinh triệu chứng điển hình. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là bỏ sót các trường hợp không điển hình hoặc các thể có triệu chứng phức tạp. Ngày nay, một số bộ câu hỏi sàng lọc trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh hay được sử dụng đó là bộ câu hỏi của Tổ chức Y tế Thế giới hoặc phiên bản cải biên của Viện thần kinh nhiệt đới Limoges-Cộng hòa Pháp. Sau đây là một số phương pháp hay được sử dụng để nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học động kinh.

Phương pháp điều tra “gõ cửa từng nhà” (door to door)

Đây là phương pháp có hiệu quả cao trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh do hạn chế tối đa khả năng bỏ sót bệnh nhân và tính đại diện cho quần thể cao. Phương pháp này đã và đang được áp dụng ở các nước đang phát triển, nơi mà hệ thống quản lý lưu trữ hồ sơ kém hiệu quả. Phương pháp “gõ cửa từng nhà” bao gồm hai giai đoạn:

- Giai đoạn sàng tuyển: Phỏng vấn với bộ câu hỏi sàng tuyển nhằm phát hiện những đối tượng nghi mắc động kinh.
- Giai đoạn xác chẩn: Thăm khám chuyên khoa để chẩn đoán động kinh ở những đối tượng nghi mắc động kinh sau giai đoạn sàng tuyển.

Các điều tra viên sử dụng trong giai đoạn sàng tuyển thường là người địa phương công tác tại cộng đồng, sinh viên y khoa, thầy cô giáo, hiếm hoi là các cán bộ y tế công cộng. Đặc điểm chung các nhân viên này là phải có trình độ văn hoá tốt nghiệp phổ thông trung học và được tập huấn về phương pháp và cách khai thác ở cộng đồng về động kinh. Giai đoạn xác chẩn do các bác sĩ chuyên khoa động kinh hoặc chuyên khoa thần kinh thực hiện. Trên thực tế, tùy theo từng hoàn cảnh cụ thể mà việc xếp xếp nhân lực có thể khác nhau.

Bộ câu hỏi điều tra là phương tiện đóng vai trò quan trọng trong sàng tuyển đối tượng nghi mắc động kinh. Tuy nhiên, nếu một bộ câu hỏi quá đơn giản, tuy thuận tiện trong nghiên cứu cộng đồng nhưng lại rất khó phản ánh được tất cả các triệu chứng động kinh. Phần lớn các bộ câu hỏi hiện đang được sử dụng có độ nhạy (Se) cao từ 70% đến 100% và độ đặc hiệu (Sp) từ 48% đến 99,9%. Trong quá trình điều tra, câu hỏi được phỏng vấn trực tiếp người chủ gia đình hoặc trẻ em trên 15 tuổi. Với lứa tuổi nhỏ hơn, thông tin được khai thác từ bố mẹ, thầy cô giáo và những người gần gũi nhất với đối tượng.

Phương pháp dựa vào hồ sơ bệnh án

Phương pháp này được Baker và cộng sự sử dụng sớm nhất ở châu Âu từ sau Đại chiến thế giới thứ nhất và là phương pháp chiếm ưu thế trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh. Ở các nước phát triển, phương pháp này được sử dụng nhiều nhất trong những năm trước thập kỷ 80 của thế kỷ XX. Nguồn dữ liệu bệnh nhân được khai thác từ bệnh viện đa khoa, các bác sĩ đa khoa tư

nhân và các phòng khám tư nhân. Phương pháp này tốn ít kinh phí nhưng dễ bỏ sót bệnh nhân và có sai số lựa chọn do chỉ có bệnh án của những bệnh nhân đến khám tại các cơ sở y tế nêu trên. Các nước đang phát triển với hệ thống lưu trữ hồ sơ chưa hoàn thiện, việc áp dụng phương pháp nghiên cứu này sẽ còn khó khăn hơn.

Phương pháp phổi hợp

Phương pháp này được Brewis, Stanhope sử dụng vào những năm 60 thế kỷ XX để nghiên cứu động kinh ở vùng Carlisle (Anh) và quần đảo Mariana. Vừa dựa vào số liệu các bệnh viện, các tác giả phổi hợp tiến hành điều tra “gõ cửa từng nhà”. Phương pháp phổi hợp này giúp so sánh được số liệu giữa phương pháp điều tra kiểu “gõ cửa từng nhà” và phương pháp dựa vào hồ sơ bệnh án.

Phương pháp nghiên cứu dựa vào hệ thống đăng ký

Phương pháp này được Kurland sử dụng lần đầu tiên vào năm 1935 tại Rochester – Minnesota (Hoa Kỳ). Đây là phương pháp được đánh giá là khoa học, đáng tin cậy trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh tại cộng đồng. Chẩn đoán động kinh dựa vào số liệu từ các bệnh viện chính trong vùng nghiên cứu. Việc thu thập dữ liệu toàn diện về bệnh nhân (như các thông tin về cá nhân, nguyên nhân động kinh, bệnh lý khác) thuận tiện và chính xác. Dữ liệu được bổ sung bằng phỏng vấn qua điện thoại. Thông tin thu được qua phương pháp này phong phú, ngoại trừ khả năng bỏ sót một số thể động kinh do họ không đến khám bác sĩ hoặc các bệnh nhân động kinh không muốn khám ở các bệnh viện này.

MỘT SỐ DỮ KIỆN DỊCH TỄ HỌC ĐỘNG KINH TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC

Tỷ lệ mới mắc động kinh (incidence) là số các trường hợp động kinh mới xảy ra tại một cộng đồng dân cư, trong một khoảng thời gian xác định (thường là 1 năm)

Tỷ lệ mới mắc được phân làm 2 loại: Tỷ lệ mới mắc các cơn động kinh đầu tiên (bao gồm các cơn động kinh cấp tính triệu chứng hoặc các cơn động kinh đơn độc) và tỷ lệ mới mắc động kinh (các cơn động kinh tái phát không do kích thích). Tỷ lệ mới mắc theo tuổi thường được tính trong 100.000 người/năm.

Tỷ lệ mới mắc cơn động kinh đầu tiên

Tỷ lệ mới mắc các cơn động kinh đầu tiên theo tuổi dao động từ 18,9 đến 190/100.000 dân (Crombie và cs. 1960; Mathai và cộng sự 1968; Juul-Jensen và Folspang 1983; Forsgen 1990; Loiseau và cs 1990; Hauser và cs 1991;

Placencia và cs 1992; Jallon và cs 1997). Một trong những nguyên nhân tạo ra sự dao động lớn như đã nêu trên là do tiêu chuẩn của các nghiên cứu này không đồng nhất. Chỉ có hai điều tra của Loiseau(1990) và Jallon(1997) là được thực hiện với cùng một phương pháp nghiên cứu (tác giả chia thành các thể động kinh cấp tính triệu chứng, động kinh do kích thích tái phát và động kinh đơn độc) qua đó số liệu về tỷ lệ mới mắc động kinh của hai tác giả này tương tự nhau (69,5 và 69,4). Nghiên cứu của Hauser ở Rochester cho thấy tỷ lệ này đối với tất cả các loại cơn giật nằm trong khoảng 72,9 đến 86,1. Theo Placencia và cộng sự tại Ecuador (nước có lưu hành áu trùng sán lợn) chỉ số mới mắc các cơn động kinh đầu tiên không do sốt tăng từ 122 ở thành thị đến 190/100.000 ở vùng nông thôn.

Tỷ lệ mới mắc động kinh

Tỷ lệ mới mắc động kinh dao động trung bình trong khoảng 40-70/100.000 dân tùy theo từng nước. Theo nghiên cứu ở Rochester, tỷ lệ mới mắc trung bình hàng năm dao động từ 37,9 đến 53,1. Điều này nói lên mặc dù cùng một phương pháp nghiên cứu, cùng một nhóm tác giả tiến hành trên cùng một cộng đồng dân cư, các số liệu thu được vẫn có thể dao động theo từng năm, đây cũng là một khó khăn trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh. Ở các nước đang phát triển, đã có một vài nghiên cứu về tỷ lệ mới mắc động kinh (Lavados 1992 ở Chile; Placencia ở Ecuador 1992; Rwiza ở Tanzania 1992). Nói chung, các tỷ lệ này có khuynh hướng cao hơn so với các nước phát triển.

Tỷ lệ mới mắc động kinh đặc hiệu theo tuổi

Các kết quả nghiên cứu tỷ lệ mới mắc động kinh theo tuổi đã công bố khá giống nhau, trung bình vào khoảng 70-80/100.000 dân. Một điều cần nói đến là tại các nước phát triển, tỷ lệ mới mắc tăng ở trẻ nhỏ sau đó giảm dần ở tuổi trưởng thành và lại có khuynh hướng tăng ở lứa tuổi già. Diễn biến hai pha này lại không thấy trong các nghiên cứu tại các nước đang phát triển. Cụ thể, tại các nước này, tỷ lệ mới mắc cũng tăng ở trẻ nhưng sau đó giảm đều dần theo tuổi.

Tỷ lệ mới mắc đặc hiệu theo giới

Tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ mắc cơn động kinh đầu tiên hoặc động kinh ở nam đều cao hơn nữ (nam:nữ =1,7:1,2).

Tỷ lệ mới mắc tích lũy (cumulative incidence): Phản ánh khả năng có nguy cơ bị động kinh của một cá thể. Juul Jensen và Foldspang (1983) thấy 1,7% dân số có nguy cơ xuất hiện cơn động kinh không phải do sốt cao ở tuổi 80 và Hauser (1993) nhận thấy tỷ lệ mới mắc tích lũy là 3,1% ở tuổi 80.

Tại Việt Nam, cho đến nay chưa thấy có công trình nào nghiên cứu về tỷ lệ mới mắc động kinh được công bố.

Tỷ lệ hiện mắc động kinh (prevalence)

Tỷ lệ hiện mắc trong đời (*lifetime prevalence*): Số người hiện đang có, đã từng có hoặc sẽ có một cơn động kinh trong đời trong một quần thể dân cư. Ước tính có khoảng 5% dân số bị một cơn động kinh tại một thời điểm nào đó trong đời. Tuy nhiên, không phải tất cả ai có cơn động kinh đều tiến triển thành động kinh. Chẩn đoán động kinh phải dựa vào tính chất tái phát của các cơn động kinh không do kích thích (xem phân định nghĩa động kinh).

Tỷ lệ hiện mắc điểm (*point prevalence*): Số người mắc động kinh của một quần thể tại một thời điểm xác định (thường vào ngày đầu hoặc ngày cuối của năm và tính trong 1.000 dân). Tỷ lệ này phản ánh gánh nặng của bệnh trong quần thể nghiên cứu và xác định nhu cầu chăm sóc sức khỏe và phòng bệnh.

Tỷ lệ hiện mắc động kinh hoạt động ở châu Âu ước tính khoảng 4-8/1.000 dân. Tại Hoa Kỳ, tỷ lệ hiện mắc tăng đều từ 2,7/1.000 dân năm 1940 đến 6,8/1.000 dân năm 1980. Ở các nước công nghiệp phát triển tỷ lệ này dao động trong khoảng từ 3,7 đến 8/1.000 dân. Trong khi đó, ở các nước đang phát triển, bên cạnh một số nghiên cứu có tỷ lệ hiện mắc điểm tương đương với các nước phát triển thì lại có các nghiên cứu đưa ra các tỷ lệ cao hơn hẳn (từ 37 đến 57 trên 1.000 dân). Đối với trẻ nhỏ, tùy cách phân loại bệnh lý, quần thể nghiên cứu mà tỷ lệ hiện mắc điểm dao động từ 2,7 đến 5,5 trên 1.000 dân. Người ta cho rằng hiện tượng xu hướng tỷ lệ hiện mắc ở các nước phát triển tăng lên là do các phương tiện phát hiện bệnh ngày càng chính xác hơn.

Ở Việt Nam, còn rất ít nghiên cứu dịch tễ học động kinh được thực hiện trong cộng đồng. Nguyễn Thuý Hường (2001) kết hợp nghiên cứu hồi cứu với tiến cứu tại cộng đồng dân cư tỉnh Hà Tây và đưa ra tỷ lệ hiện mắc là 4,9/1.000 dân. Một nghiên cứu tiến cứu khác của Lê Quang Cường và Nguyễn Văn Hường (2002) tại cộng đồng xã Phù Linh, huyện Sóc Sơn, Hà Nội trên quần thể 7.852 người cho thấy tỷ lệ hiện mắc điểm là 7,5/1.000 trong đó động kinh hoạt động chiếm 5/1.000. Tỷ lệ nam/nữ là 1,36. Một trong những lý do của sự khác nhau giữa hai nghiên cứu này có thể một phần do phương pháp nghiên cứu không hoàn toàn giống nhau, mặt khác cũng chưa loại trừ sự không đồng nhất về mô hình bệnh tật giữa hai cộng đồng này.

Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân động kinh

Tỷ lệ tử vong tăng từ 2 đến 3 lần ở quần thể người bị động kinh, đặc biệt ở lứa tuổi trẻ và có thể phòng tránh được. Các nguyên nhân gây tử vong ở người động kinh là:

- Chết do bệnh gây động kinh.
- Chết liên quan đến cơn động kinh: Trạng thái động kinh, ngã, chấn thương, bỗng xảy ra trong cơn. Chết đột tử ở người bị động kinh (SUDEP: Sudden Unexpected Deaths in Epilepsy). Chết trong cơn do

ngạt hay hít phải thức ăn. Chết do bệnh tim mạch đi kèm bị nặng lên trong cơn động kinh.

- Chết do điều trị (nội, ngoại khoa).
- Tự sát.

Nghiên cứu tỷ lệ tử vong hiện nay người ta quan tâm đến hai chỉ số:

Tỷ suất tử vong chuẩn (*standardized mortality ratio*): Tỷ số giữa số người mắc động kinh tử vong quan sát được với số tử vong tiên đoán dựa vào tỷ lệ tử vong theo tuổi, giới ở cộng đồng. Chỉ số này cho biết tử vong do động kinh có vượt quá số tử vong trong quần thể đối chứng không.

Tỷ suất tử vong theo tỷ lệ (*proportionate mortality ratio*): Cung cấp thông tin về tỷ lệ phần trăm người tử vong trong số những người mắc động kinh bất kỳ do căn nguyên gì. Số liệu này cho biết căn nguyên nào hay gây tử vong cho bệnh nhân động kinh.

Trên thực tế, số bệnh nhân tử vong cao hơn nhiều so với số bệnh nhân dự đoán. Tỷ lệ tử vong chuẩn dao động từ 3,8 đến 7,8% (với độ tin cậy 95%, khoảng tin cậy từ 3,3% đến 7,6%). Trong đó tử vong do trạng thái động kinh có thể chiếm tới 40%, do tai nạn gây ra bởi cơn động kinh là 5%.

Tỷ lệ các thể lâm sàng của động kinh

Đa số các nghiên cứu dịch tễ học động kinh cộng đồng xác định loại cơn động kinh chủ yếu dựa vào mô tả lâm sàng. Các kết quả nghiên cứu quốc tế cho thấy tỷ lệ về các loại cơn động kinh khá thống nhất. Theo nghiên cứu của Arteaga 1998 ở Tunisia tỷ lệ động kinh toàn thể chiếm từ 24% đến 90% trong các loại cơn động kinh. Động kinh cơn lớn chiếm tới 81% trong số động kinh toàn thể nguyên phát và 86,1% nếu tính cả toàn thể hóa thứ phát. Tỷ lệ động kinh cơn lớn ở các nước đang phát triển cao hơn ở các nước phát triển và ở nghiên cứu cộng đồng cao hơn ở nghiên cứu trong bệnh viện. Tỷ lệ động kinh vắng ý thức dao động trong khoảng 0,8 đến 11% trong tổng số bệnh nhân động kinh trong một nghiên cứu tại cộng đồng người châu Âu (Aziz 1991). Tỷ lệ động kinh cục bộ dao động từ 3% đến 72% trong số bệnh nhân động kinh. Động kinh cục bộ phức tạp chiếm 14,8% trong nghiên cứu của Riwza (1992). Tỷ lệ động kinh cục bộ toàn thể hóa thứ phát lên tới 22,4% trong nghiên cứu của Aziz. Động kinh không phân loại thường ít chênh lệch giữa các nghiên cứu ở cộng đồng, dao động từ khoảng 1,2% đến 20% trong số bệnh nhân động kinh.

Nguyên nhân động kinh

Các nghiên cứu dịch tễ học động kinh thường không có điều kiện sử dụng các phương tiện hiện đại để xác định nguyên nhân, hầu hết các tác giả dựa

vào tiền sử mắc bệnh của bệnh nhân để xác định nguyên nhân. Trong "Hướng dẫn nghiên cứu dịch tễ học động kinh", Liên hội Quốc tế Chống động kinh đã đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán xác định nguyên nhân động kinh dựa trên hồi cứu lâm sàng các bệnh lý có khả năng làm tăng nguy cơ động kinh. Không thấy có sự khác biệt giữa các nghiên cứu ở các nước phát triển và các nước đang phát triển về khả năng phát hiện nguyên nhân trong nghiên cứu dịch tễ học động kinh. Ba phần tư bệnh nhân động kinh không phát hiện được nguyên nhân (Durand và Jallon 1994). Bệnh nguyên của động kinh rất khác nhau tùy theo lứa tuổi. Hauser và cộng sự (1991) thấy 76% là động kinh nguyên phát hoặc cản nguyên ẩn, 6% do tai biến mạch não, 5% động kinh thời kỳ chu sinh, 5% do chấn thương, 4% do nhiễm khuẩn, 2% do u và phần còn lại do các cản nguyên khác. Tại Geneva (Thụy Sỹ), Jallon và cộng sự (1997) sử dụng phân loại các yếu tố nguy cơ của ILAE đã thấy 64,5% cơn động kinh không do kích thích, 25,2% liên quan đến một tình trạng bệnh lý thần kinh ổn định, 9,9% liên quan đến một bệnh lý thần kinh tiến triển và 19,3% không rõ cản nguyên (2,7% cản nguyên ẩn và 6,6% là động kinh nguyên phát).

Nguyên nhân nhiễm khuẩn thần kinh ở các nước đang phát triển cao hơn ở các nước phát triển. Tekle - Haimanot thấy có mối liên quan giữa bệnh lý thời kỳ chu sinh (ngạt, chuyển dạ chậm, sử dụng các dụng cụ lấy thai như forcep, giác hút) với động kinh. Bệnh bại não và động kinh có mối liên quan chặt chẽ. Nếu có chậm phát triển tâm thần, nguy cơ mắc động kinh là 20% đến 30%. Nếu chỉ có bại não, nguy cơ mắc động kinh chỉ là 18% nhưng nếu kết hợp cả chậm phát triển tâm thần và bại não, nguy cơ mắc động kinh sẽ tăng từ 50% đến 90%. John và cộng sự phân tích chi tiết các nguy cơ gây động kinh. Theo tác giả, viêm não virus làm tăng nguy cơ gây động kinh lên gấp 16 lần, viêm màng não do vi khuẩn làm tăng nguy cơ mắc động kinh lên 5 lần trong khi đó, viêm màng não virus không thấy làm tăng nguy cơ động kinh. Khoảng 4% chấn thương sọ não có nguy cơ gây động kinh. Một số tác giả thấy rượu, bệnh lý hệ thống cũng là nguy cơ gây động kinh. Theo Derby và Garcia, một số bệnh dịch địa phương như bệnh giun chỉ, ấu trùng sán lợn ở não có vai trò làm tăng thêm tỷ lệ mắc động kinh. Nhận xét này cũng phù hợp với nghiên cứu của Lê Quang Cường, Nguyễn Văn Doanh, P. Jallon (2004) khi với cùng một phương pháp nghiên cứu, các tác giả thấy tỷ lệ hiện mắc động kinh ở một cộng đồng Việt Nam bị nhiễm ấu trùng sán lợn (10,7/1.000) cao hơn tỷ lệ này ở cộng đồng không có nguy cơ nhiễm sán (7,5/1.000).

Cuối cùng co giật do sốt cao là yếu tố có khả năng phát triển thành động kinh cũng được nhiều tác giả đề cập đến. Để tìm hiểu sâu hơn các nguyên nhân gây động kinh, xin xem chương III.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Trong nước

1. Nguyễn Văn Hướng (2004). Nghiên cứu tỷ lệ hiện mắc tại xã Phù Linh, huyện Sóc Sơn, Hà Nội, năm 2003. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú các bệnh viện.
2. Nguyễn Thuý Hướng (2001). Dịch tễ học động kinh tại tỉnh Hà Tây, Việt Nam. Luận án Tiến sỹ y học. Học viện Quân y, tr: 52-114.
3. Dương Đình Thiện (1998), Dịch tễ học lâm sàng, NXB Y học.

Ngoài nước

4. Artega-Rodriguez C, Ramirez Chavev et al (1998). Etiological factors of epilepsy, Rev. Neurol, 27 (157) : 427-430.
5. Aziz H, Hasan M, Hasan K.Z (1991). Prevalence of epilepsy in children. A population based study, JPMA-J.Pak-Med, 41 (6) :134-136.
6. Aziz H, Gunevert A, Akhtar S.W, Hasan K.Z et al (1997). Comparative epidemiology of Epilepsy in Pakistan and Turkey: Population-based studies using identical protocols, Epilepsia, 38 (60): 716-722.
7. Baker G.A, Jacoby A, Buck D, Stangis C, Monnet D (1997). Quality of life of people with epilepsy: A European study, Epilepsia, 38 (3):3553-3562.
8. Bashch E.M, Cruz M.E, Tapia D, Cruz A (1997). Prevalence of epilepsy in migraine population near Quito, Ecuador, Neurodermiology, 16 (2): 94-98.
9. Berg A.T, Testa F.M, Levy S.R, Shinnar S (1996). The epidemiology of epilepsy. Past. Present and future, Neurol-Clin, 14(2): 383-398.
10. Bharucha N.E et al (1988). Prevalence of Epilepsy in the Parsy community of Bombay, Epilepsia, 29: 111-115.
11. Bharucha N.E, Raven R.H (1998). Epilepsy in India: Epidemiology, Aetiology and treatment, Abstract of the second congress of ASIAN & Ocenian Epilepsy Organization: 160.
12. Bouma P.A.D, Westendorp R.G.J, Vandijk J et al (1996). The outcome of absence epilepsy : A meta analysis, Neurology, 47 (3): 802-888.
13. Cuong L.Q., Doanh N.V, Jallon P. (2005). Neurocysticercosis: A risk factor for epilepsy in Vietnam. Prevalence rate of epilepsy in Thai Bao - Bac Ninh - Vietnam. International Congress of Epilepsy. Paris - France.
14. Delacour A, Breteler M.M, Hauser W.A, et al (1996). Prevalence of epilepsy in the elderly: The Rotterdam study, Epilepsia, 37 (2): 141-147.
15. Derby L.E, Tennis P, Jick H (1996). Sudden unexplained death among subjects with refractory epilepsy, Epilepsia, 37(10): 365-370.
16. Feksi A.T, Sander J.W, Shorvon S.D, et al (1991). Comprehensive community epilepsy program, the Nakuru project, Epilepsia Res, 8 (3): 252-259.

17. Goodridge D.M. Shorvon S.D (1983). Epileptic seizures in a population of 6.000, In: Demography, diagnosis and classification and role of hospital services. Br Med J (Clin Res Ed), (287): 641-4.
18. Graaf A.S (1974). Epidemiological aspects of epilepsy in Northern Norway, Epilepsia, (15): 291-9.
19. Hauser W.A, Annegers J.F, Elveback L.R (1980). Mortality in patients with epilepsy, Epilepsia, (21): 399-412.
20. Hauser W.A, Annegers J.F, Rocca V.A (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy : Contribution of population-based studies from Rochester, Minnesota, Mayo Clin Pro, (71): 576-586.
21. Huang C.C (1998). Acute symptomatic seizure disorders in young children, A population study in southeast Taiwan, Abstracts of the second congress of ASIA. Oceanian Epilepsy Organization, Taiwan.
22. International League Against Epilepsy(1997). Guideline for epidemiological study on Epilepsy, Epilepsia. 38(5): 614-618.
23. International League Against Epilepsy (2003). European White Paper on Epilepsy, Epilepsia. 44(6):15-20.
24. Jallon P (1999). Epidemiology. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol 72(28): The Epilepsies. Part I. H Meinardi, editor. Elsevier Science B. V :15-35.
25. Jallon P, Goumaz M, Haenggelic C, Morbia A (1997). Incidence of first epileptic seizures in the Canton of Geneva, Switzerland, Epilepsia, 38 (5): 547-552.
26. John F, Annegers J.F, Hauser W.A, et al (1996). Causes of epilepsy : Contribution of the Rochester epidemiologic project, Mayo. Clin. Pro, 71(6): 570-575.
27. Lee W. L, et al (1997). Epidemiology of epilepsy in Singapore children, Neurological J. Southeast ASIA, (2): 31-5.
28. Ohtsuka Y (1998). Epidemiology of epilepsy in ASIA & Oceanian country- Japan experience. Abstract of the second congress of ASIA & oceanian epilepsy organization, Taiwan.
29. Osuntokun Bo (1982). Research protocol for measuring the prevalence of neurological disorders in developing countries : Result of a pilot study in Nigeria, Neuroepidemiology, (1): 143-153.
30. Placencia M, Sander W.J, Roman M, et al (1994). The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador, J. Neurol Neurosurgery, (57): 320-325.
31. Riwza H.T, Kilonzp G.P, Haule J, et al (1992). Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: A community-based study, Epilepsia, 33 (6): 1051-1056.
32. Sander JW, Shorvon SD (1996). Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (61): 433-443.

33. Sander JW (1993)). Some aspects of prognosis in the epilepsies: A review, *Epilepsia*, 34(60): 1007-1016.
34. Tallis R, Hall G , Craig I, Dean A (1991). How common are epileptic seizures in old age, *Age-Ageing*, 20 (6): 442-448.
35. Tekle-Haimanot R (1990). Clinical and electroencephalographic characteristics of epilepsy in rural Ethiopia: A community-based study, *Epilepsia research*, (7): 230-239.
36. Verity C.M, Ross E.M, Yolding J (1992). Epilepsy in the first ten years of life: Finding of the child health and education study, *BMJ*, 350 (6858): 857-61.
37. Visudhiphan P, Chiemchanya S (1996). Anti-epileptic drugs pattern in children in Thai Lan, *Neurol-J*, 38(3):12 - 32.
38. Thomas P, Arzimanoglou A (2000). *Epilepsies*. Masson, 2^o Edition :127.

Chương III. **Nguyên nhân của động kinh**

ĐẠI CƯƠNG

Động kinh là biểu hiện phức tạp của rối loạn cấu trúc giải phẫu, hoạt động sinh lý của não kết hợp với các yếu tố nguy cơ từ ngoại cảnh và tác nhân di truyền. Với sự tiến bộ của các biện pháp điều trị và dự phòng động kinh, để không ngừng nâng cao chất lượng điều trị người bệnh, càng ngày người ta càng có nhu cầu về các thông tin liên quan đến nguyên nhân gây động kinh.

Dựa theo nguyên nhân, các cơn động kinh có thể chia làm hai nhóm chính: **Các cơn động kinh tự phát** là các cơn động kinh, với các trang thiết bị hiện có, không thể tìm thấy nguyên nhân hoặc yếu tố nguy cơ (thuộc nhóm động kinh nguyên phát hoặc căn nguyên ẩn). Loại thứ hai là **các cơn động kinh thứ phát** (cơn động kinh triệu chứng) là các cơn động kinh liên quan chặt chẽ đến rối loạn chuyển hóa, ngộ độc, tổn thương của hệ thần kinh hoặc một bệnh toàn thân.

Một yếu tố ngoại cảnh hoặc di truyền được coi là yếu tố nguy cơ của động kinh khi sự kết hợp giữa yếu tố đó với động kinh thoả mãn các điều kiện sau:

1. Trình tự thời gian: Phơi nhiễm với yếu tố đó phải xảy ra trước khi động kinh xuất hiện
2. Độ chắc chắn: Nguy cơ bị động kinh trong nhóm những người phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ phải cao hơn những người không phơi nhiễm. Sự khác biệt này càng lớn thì càng chắc chắn.
3. Sự thống nhất: Sự kết hợp giữa yếu tố nguy cơ này với động kinh phải đúng trong các quần thể khác nhau và trong các điều kiện khác nhau.
4. Gradient sinh học: Có sự tương ứng giữa mức độ phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ và cường độ đáp ứng (phơi nhiễm càng nhiều thì càng dễ gây động kinh).
5. Tính hợp lý về mặt sinh học: Kết hợp giữa động kinh và phơi nhiễm phải phù hợp với một cơ chế sinh học đã được công nhận.

Các cơn co giật kiểu động kinh khá phổ biến. Khoảng từ 5% đến 8% người bình thường sẽ có một cơn co giật trong đời. Các yếu tố gây co giật ở bệnh nhân không bị động kinh rất đa dạng, bao gồm suy các cơ quan trong cơ thể, thiếu máu/thiếu oxy, rối loạn nội tiết và điện giải, hội chứng cai thuốc và ma tuý, ung thư và các bệnh hệ thống có ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương.

Những nguyên nhân thường gặp của các cơn động kinh triệu chứng cấp tính bao gồm các rối loạn nội tiết, rối loạn chuyển hoá cấp và mạn tính gây ra rối loạn hoạt động chức năng của hệ thần kinh trung ương dẫn đến các cơn co giật cấp tính. Các rối loạn điện giải có thể gây các cơn co giật bao gồm hạ natri máu và hạ magiê máu. Các cơn co giật kiểu động kinh có thể là dấu hiệu thần kinh của suy thận và hậu quả của các phương pháp điều trị suy thận như bệnh não do urê máu cao, hội chứng mất cân bằng điện giải trong lọc máu, bệnh não do lọc máu. Các bệnh phổi cũng có thể kết hợp với các cơn co giật. Do tỷ lệ hiện mắc của bệnh hen và động kinh đều cao nên có khả năng cả hai bệnh cùng tồn tại trên một bệnh nhân. Trong một số hiếm trường hợp, các cơn co giật có thể là hậu quả của tổn thương não mạn tính sau những đợt thiếu oxy trầm trọng do các cơn hen gây nên. Trong những cơn hen cấp tính, các cơn co giật có thể xuất hiện do thiếu oxy hoặc do dùng quá liều theophyllin. Các rối loạn nội tiết đi kèm với các cơn co giật bao gồm khối u hoặc thiểu sản tuyến yên, hội chứng rối loạn bài tiết hormon chống bài niệu (SIADH), cường giáp hoặc suy giáp, cường cận giáp, suy cận giáp, đái tháo đường. Các cơn co giật gặp bệnh đái tháo đường không có thể ceton là các cơn động kinh cục bộ hoặc động kinh cục bộ liên tục. Các cơn co giật còn xảy ra trong bệnh cảnh hạ đường huyết do nhiều nguyên nhân khác nhau ở những bệnh nhân đái tháo đường. Những bệnh nhân hôn mê sống sót sau khi ngừng hô hấp và tuần hoàn có thể xuất hiện nhiều loại cơn co giật khác nhau hoặc các trạng thái động kinh khác nhau. Các cơn co giật kết hợp với lú lẫn, mệt mỏi và các triệu chứng về thị giác có thể là các triệu chứng đầu tiên của bệnh não tăng huyết áp. Triệu chứng tương tự cũng gặp trong săn giật và có thể hồi phục khi kiểm soát huyết áp tốt.

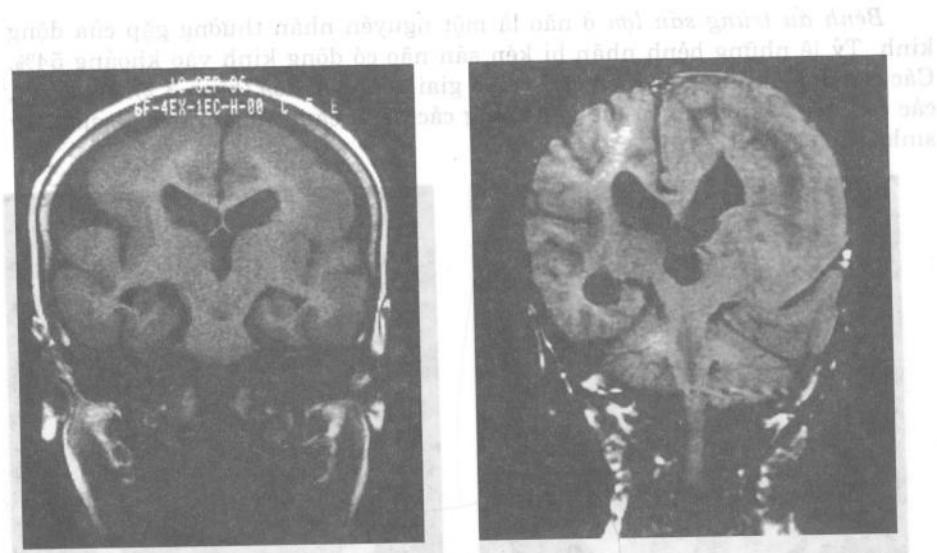
CÁC NGUYÊN NHÂN ĐỘNG KINH THƯỜNG GẶP

Các nguyên nhân mắc phải

Các nguyên nhân trong thời kỳ chu sinh

Các nguyên nhân gây động kinh là rất khác nhau theo lứa tuổi (xem thêm bảng 3.4), đặc biệt trong thời kỳ chu sinh các nguyên nhân gây động kinh rất phong phú.

Các nguyên nhân trước sinh: Gồm các bất thường của quá trình tạo cuộn não như bệnh não tròn, to não một bên (hình 3.1), dày cuộn não, teo cuộn não, lạc chỗ của chất xám, các dị dạng phức hợp (hội chứng Aicardi). Các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương như nhiễm toxoplasma, cytomegalovirus... Ngộ độc thuốc từ mẹ sang thai nhi. Các tai biến mạch máu não của thai nhi xảy ra trong thời kỳ mang thai để lại hậu quả là các khoang hốc trong não.



**Hình 3.1. Hình ảnh bệnh não tròn(a) và to não một bên(b)
trên phim cộng hưởng từ (MRI)**

Các nguyên nhân trong thời kỳ sơ sinh: Bệnh não do thiếu oxy và thiếu máu, các chảy máu nội sọ tiên phát hoặc chấn thương, đụng giập não (do chấn thương sản khoa), nhiễm khuẩn não-màng não do vi khuẩn (nhiễm các vi khuẩn gram âm, đứng đầu là E.coli, Klebsiella, Pseudomonas, Proteus.. và các vi khuẩn gram dương như liên cầu khuẩn nhóm B và Listeria) hoặc do virus (Herpes simplex), rối loạn chuyển hoá (hạ đường máu, hạ calci máu...), các bệnh não nhiễm độc (các thuốc an thần có thời gian bán huỷ dài do mẹ dùng khi mang thai).

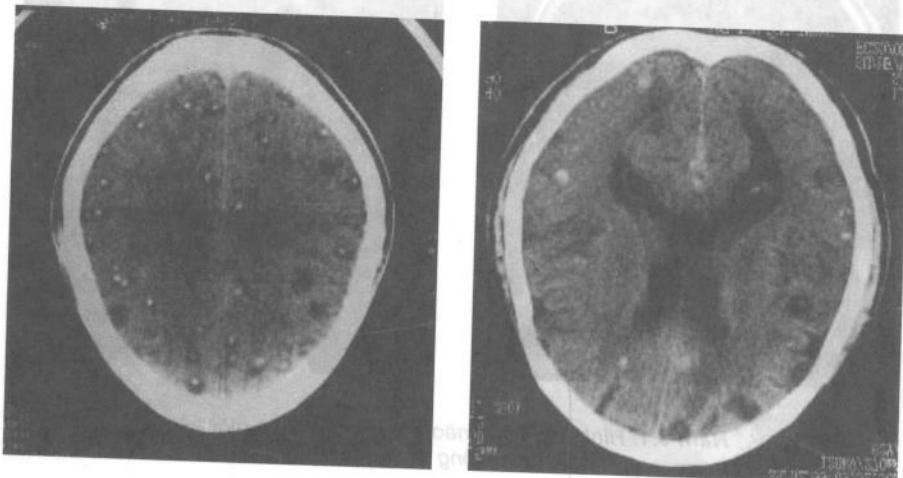
Các bệnh nhiễm khuẩn

Các bệnh nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương có thể gây ra các cơn động kinh hoặc dẫn đến động kinh sau này. Tỷ lệ mới mắc động kinh trong nhóm người bị viêm não hoặc viêm màng não tăng hơn so với nhóm người bình thường gần 7 lần. Sự xuất hiện sớm các cơn co giật (nghĩa là trong giai đoạn cấp tính của quá trình nhiễm khuẩn) ảnh hưởng rất lớn đến nguy cơ bị động kinh sau này.

Viêm màng não do vi khuẩn (các vi khuẩn sinh mủ, trực khuẩn lao, xoắn khuẩn giang mai) rất hay gây động kinh. Ngày nay, nhờ các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, tỷ lệ những bệnh nhân mắc các bệnh này để lại di chứng động kinh đã giảm đáng kể ở các nước phát triển.

Các nhiễm khuẩn nhu mô não (áp xe não do vi khuẩn, viêm não virus) cũng rất hay gây động kinh.

Bệnh áu trùng sán lợn ở não là một nguyên nhân thường gặp của động kinh. Tỷ lệ những bệnh nhân bị kén sán não có động kinh vào khoảng 54%. Các cơn động kinh xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn vôi hoá (hình 3.2). Ngoài ra, các cơn động kinh còn có thể gặp trong các bệnh cảnh nhiễm toxoplasma, ký sinh trùng sốt rét.



Hình 3.2. Nang sán hoạt động và những nốt vôi hoá

Các cơn động kinh ở những bệnh nhân nhiễm HIV có thể là biểu hiện của các tổn thương não do bản thân virus gây nên nhưng cũng có thể do các nhiễm khuẩn cơ hội (vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng) tấn công hệ thần kinh trung ương trên cơ địa suy giảm miễn dịch. Trong nhóm nhiễm các virus ở hệ thần kinh trung ương gây động kinh còn phải kể đến Herpes simplex, Cytomegalovirus, virus Epstein-Barr và Arbovirus.

Sốt cao: Các cơn co giật do sốt cao đơn thuần là những cơn giật xuất hiện khi sốt rất cao (39° - 40° C), cơn toàn bộ hoá ngay từ đầu, cơn ngắn, sau cơn không có triệu chứng thần kinh khu trú. Các cơn này thường xảy ra ở những trẻ khỏe mạnh dưới 5 tuổi. Tiêu lượng đối với các cơn co giật loại này nói chung lành tính. Điều trị ở đây là điều trị nguyên nhân. Các cơn co giật do sốt cao cần được cắt cơn tích cực, nếu để tái phát nhiều lần hoặc cơn kéo dài có thể dẫn đến các tổn thương não vĩnh viễn và gây động kinh về sau, (Ví dụ: Xơ hoá hồi hải mã thuỷ thai dương). Đối với các cơn co giật kéo dài xuất hiện khi thân nhiệt không cao (khoảng 38° C), có dấu hiệu thần kinh khu trú sau cơn, xảy ra trên trẻ có bệnh não trước đó, ngoài điều trị triệu chứng tích cực còn cần dự phòng cơn tái phát.

Chấn thương sọ não

Chấn thương sọ não là nguyên nhân quan trọng gây cơn động kinh. Khoảng một phần ba số người bị chấn thương sọ não có cơn động kinh sau chấn thương. Sự xuất hiện của cơn động kinh sau chấn thương sọ não phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của chấn thương và vị trí não bị tổn thương. Lực chuyển động trong chấn thương tác động đến mô não tạo nên các sóng áp lực phá huỷ mô não và dẫn đến các biến đổi về mô học bao gồm tăng sinh tế bào thần kinh chậm, co kéo sợi trực, thoái hoá Waller, sẹo thần kinh và kén dịch trong chất trắng. Hơn nữa, các phân tử sắt được giải phóng từ hemoglobin tạo nên các gốc tự do làm tổn thương màng tế bào và tham gia vào cơ chế gây động kinh sau chấn thương. Sắt và một số hợp chất khác còn làm biến động nồng độ calci nội bào.

Các cơn động kinh sau chấn thương được chia thành hai nhóm:

- Các cơn động kinh xảy ra sớm: Xảy ra trong tuần đầu tiên sau khi bị chấn thương sọ não. Tổn thương não càng nặng thì số cơn càng nhiều và xuất hiện càng sớm.
- Các cơn động kinh xảy ra muộn: Xảy ra sau chấn thương từ sau một tuần trở lên, liên quan đến các di chứng sau chấn thương như các sẹo vôi hoá, các nang, tràn dịch não hoặc liên quan đến các biến chứng nhiễm khuẩn như áp xe não.

Các tổn thương thuỷ trán và vùng trung tâm hay gây động kinh nhất. Ngoài ra, thuỷ thái dương là phần não nằm cạnh phần sắc của cánh nhỏ xương bướm cũng dễ bị đụng giập trong chấn thương sọ não nên động kinh thái dương hay gặp sau chấn thương sọ não. Loại cơn hay gặp nhất là các cơn tăng trương lực-co giật, tuy nhiên các loại cơn khác cũng có thể gặp. Chẩn đoán xác định động kinh do chấn thương sọ não đòi hỏi bị lạm dụng quá mức. Hiện nay, tiêu chuẩn để chẩn đoán động kinh do chấn thương là:

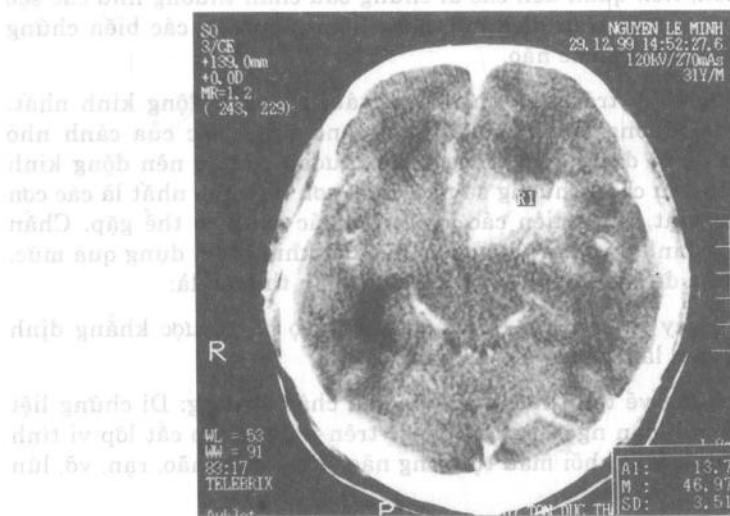
- Động kinh xảy ra sau khi bị chấn thương sọ não (được khẳng định chắc chắn trên lâm sàng và điện não đồ).
- Có bằng chứng về tổn thương sọ não sau chấn thương: Di chứng liệt nửa người, rối loạn ngôn ngữ và/ hoặc trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não có hình ảnh khói máu tụ trong não, đụng giập não, rạn, vỡ, lún xương sọ.
- Không tìm thấy các nguyên nhân khác gây động kinh (u não, dị dạng mạch máu não...).

Như vậy, chấn thương phải đủ nặng để có thể gây nên động kinh và nguy cơ bị động kinh tăng lên theo mức độ trầm trọng của tổn thương. Sau khi bị chấn thương sọ não 5 năm, khả năng bị động kinh là 0,7% đối với chấn thương nhẹ, 1,2% đối với chấn thương trung bình, và 10% đối với chấn thương nặng.

Nguy cơ bị động kinh cao nhất trong năm đầu tiên và giảm dần trong các năm tiếp theo. So sánh với các chấn thương nhẹ, nguy cơ bị động kinh sau chấn thương sọ não nặng cao hơn gấp 30 lần trong năm đầu tiên và 8 lần sau 5 năm. Các chấn thương sọ não hở thường dễ gây động kinh hơn chấn thương sọ não kín.

U não

U não cũng là một nguyên nhân thường gặp gây động kinh. Động kinh có thể chỉ xuất hiện khi bệnh cảnh lâm sàng của u não đã rõ nhưng có khi cơn động kinh lại là biểu hiện đầu tiên của u não và có thể là triệu chứng duy nhất kéo dài hàng tháng và thậm chí hàng năm. Tỷ lệ động kinh ở những người bị u não phụ thuộc vào cấu trúc mô học, tốc độ phát triển và vị trí của khối u (bảng 3.1). Các cơ chế gây động kinh trong u não bao gồm : Rối loạn tưới máu tổ chức não xung quanh khối u, thay đổi cấu trúc neuron, rối loạn các cơ chế hoạt hoá và úc chế ở synap thần kinh. Tỷ lệ mắc động kinh của u não trên lầu chiếm khoảng 50%. Hình thái lâm sàng của các cơn động kinh do u não khá phong phú: Các cơn cục bộ đơn giản vận động, cảm giác hoặc giác quan cũng như các cơn toàn bộ hoá thứ phát thường gặp, đặc biệt khi khối u nằm ở vùng thùy trán (hình 3.3).



Hình 3.3. Bệnh nhân Lê.M.: Nam, 31 tuổi, cơn động kinh quay mắt, đầu sang phải, vui vẻ lạc quan, CT sọ não: u trước trán trái/astrocytoma đồi 3.

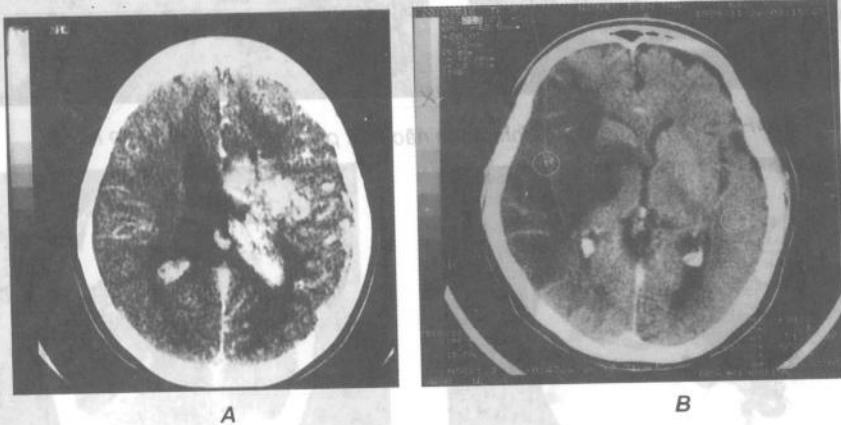
Bảng 3.1. Tỷ lệ gây động kinh xếp theo cấu trúc giải phẫu bệnh theo thống kê của Penfield và Jasper (1954).

Loại u não	Tỷ lệ có động kinh (%)
U tế bào hình sao	70
U tế bào thần kinh đệm ít nhánh	92
U tế bào thần kinh đệm ác tính	37
U màng não	67
U di căn	9

Bệnh mạch máu não

Tai biến mạch não là nguyên nhân gây động kinh phổ biến đã được khẳng định ở người già. Nhờ xác định được các thể tai biến mạch não âm thầm, người ta có thể giải thích được sự xuất hiện của một số trường hợp động kinh cẩn nguyễn ẩn ở người lớn tuổi.

Các cơn động kinh cục bộ đơn giản đôi khi xảy ra trước khi hình thành thiếu máu não cục bộ. Trong tai biến mạch máu não các cơn động kinh xảy ra thường hay gặp trong quá trình hình thành khối máu tụ hơn là trong tai biến thiếu máu não cục bộ.



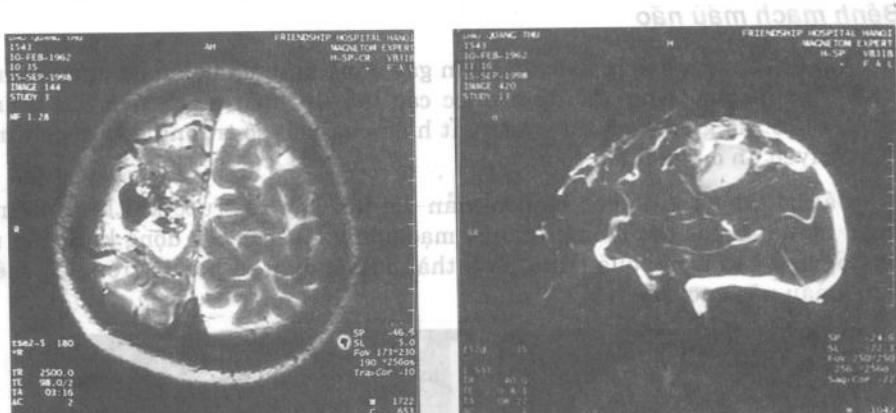
Hình 3.4. Hình ảnh CT chẩn đoán tai biến mạch máu não. (a) nhồi máu não bán cầu trái; (b) nhồi máu não bán cầu phải.

Sau khi bị tai biến mạch máu não (hình 3.4), thời gian xuất hiện các cơn động kinh có thể rất khác nhau, trung bình là 2 năm. Tỷ lệ bị động kinh sau năm thứ nhất là 6% và tăng lên đến 11% sau 5 năm và có sự khác biệt đáng kể giữa các loại tai biến mạch máu não (nhồi máu não từ 4 đến 10%, chảy máu não 20 đến 26% và chảy máu dưới nhện 22 đến 34%). Tỷ lệ này cũng

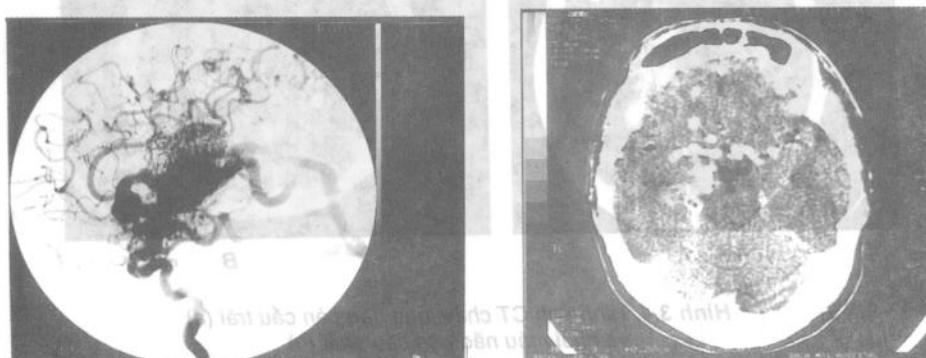
thay đổi tùy theo tác giả, theo P. Thomas sau khi bị tai biến mạch máu não, loại nhồi máu não thường hay gây động kinh (10% các trường hợp) hơn là loại xuất huyết não (5% các trường hợp).

Các dị dạng - động tĩnh mạch (hình 3.5; hình 3.6; và hình 3.7) cũng rất hay gây động kinh. Tỷ lệ động kinh ở những người bị dị dạng mạch máu não thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau, từ 17 đến 50%.

Các cơn co giật còn xuất hiện trong một số bệnh của mô liên kết, hay gấp nhất là lupus ban đỏ hệ thống và viêm mạch não. Ở những bệnh nhân này, các cơn co giật không phải do bệnh lý tiên phát gây ra mà thường do các biến chứng của chúng như tăng huyết áp, suy thận hoặc xơ vữa động mạch.



Hình 3.5. Hình ảnh thông động tĩnh mạch não trên phim MRI não và chụp mạch



Hình 3.6. Hình ảnh u mạch não trên phim chụp mạch **Hình 3.7.** Hình ảnh búi giun do dị dạng mạch não trên CT

Bệnh lý mất myelin

Dựa trên theo dõi lâm sàng một số tác giả đã đề cập đến sự kết hợp giữa động kinh và bệnh xơ cứng rải rác. Trong một nghiên cứu dịch tễ với mẫu nhỏ, Olafsson (1999) thấy bệnh nhân bị xơ cứng rải rác có nguy cơ bị động kinh cao gấp 3 lần so với quần thể chung. Mặc dù không có ý nghĩa thống kê, nhưng kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với nhiều theo dõi trên lâm sàng. Nguy cơ tích luỹ bị động kinh sau khi phát hiện xơ cứng rải rác là 1,1% sau 5 năm và 1,8 % sau 10 năm.

Phẫu thuật não

Phẫu thuật não có thể được coi là một yếu tố nguy cơ gây các cơn co giật. Dựa trên số liệu của các báo cáo lâm sàng, ở những bệnh nhân không có tiền sử bị co giật, tỷ lệ mới mắc tích luỹ của động kinh sau phẫu thuật 5 năm là 17%. Nguy cơ bị động kinh sau phẫu thuật ở người già cao hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Các cơn giật xuất hiện sớm sau phẫu thuật và làm tổn thương thần kinh trầm trọng. Nguy cơ này còn thay đổi tùy theo bệnh lý tiềm ẩn và tăng lên cùng với số lần phải can thiệp phẫu thuật.

Bệnh lý nhiễm độc và rối loạn chuyển hóa

• Nhóm nhiễm độc và thuốc

- Rượu có thể gây động kinh trong bốn tình huống sau:
 - + Uống một lúc một khối lượng rượu lớn có thể gây nên các cơn động kinh do say rượu. Đây là các cơn co giật cấp tính và đối tượng bị co giật không phải là một bệnh nhân động kinh.
 - + Bệnh nhân nghiện rượu lâu năm gây nhiễm độc rượu mạn tính khi cai rượu có thể xuất hiện các cơn động kinh toàn bộ, thậm chí có thể dẫn tới trạng thái động kinh sau lần uống cuối cùng nếu bệnh nhân đó không được theo dõi sát trong các cơ sở chuyên khoa. Các cơn động kinh trong tình huống này nằm trong bệnh cảnh của hội chứng cai rượu.
 - + Bệnh nhân đã mắc động kinh dù uống một lượng rượu vừa phải cũng có thể phát sinh cơn động kinh. Lúc này rượu là yếu tố khởi bệnh chứ không phải là nguyên nhân của động kinh.
 - + Người nghiện rượu lâu năm, nếu cơn động kinh tái phát mỗi khi uống rượu thì đó chính là động kinh do rượu. Các cơn này có thể tái diễn không thường xuyên, nhưng không liên quan đến cai rượu và cũng không liên quan đến nhiễm độc cấp.
- Các thuốc có thể gây cơn động kinh:

- + Các thuốc hướng thần có thể gây co giật theo hai cơ chế: Ngâm thuốc mạn tính (an thần kinh, thuốc chống trầm cảm) hoặc quá liều thuốc (thuốc chống trầm cảm, carbonat lithium).
 - + Các cơn động kinh có thể xuất hiện trong bệnh cảnh của hội chứng cai các thuốc chống động kinh như benzodiazepin, barbituric.
 - + Các thuốc không thuộc nhóm hướng thần, nhưng có khả năng tiềm tàng gây động kinh: Theophyllin, cyclosporin, izoniazid, penicillin (bằng đường tiêm và dùng liều cao).
 - + Các thuốc chống sốt rét tổng hợp (mefloquin), thuốc co mạch dạng xịt mũi họng (phenylpropanolamin) có thể làm xuất hiện các cơn động kinh ở những bệnh nhân động kinh đã ổn định, các thuốc cản quang chứa iod.
 - + Nhiễm độc các kim loại nặng như chì, mangan hoặc nhiễm độc phospho hữu cơ cũng có thể gây cơn động kinh.
- **Nhóm bệnh rối loạn chuyển hoá**
- Thay đổi đột ngột tăng bằng đường máu và điện giải máu rất hay gây cơn động kinh:
- Hạ đường máu có thể gây cơn tăng trương lực-co giật hoặc cơn động kinh giật cơ
 - Tăng đường máu kèm theo tăng áp lực thẩm thấu có thể gây cơn động kinh cục bộ
 - Hạ natri máu
 - Hạ calci máu
 - Các cơn giật cơ thường phổ biến trong bệnh não do tăng urê. Trong suy gan hoặc rối loạn chức năng tuyến giáp, các cơn động kinh hiếm gặp hơn. Các cơn động kinh còn có thể gặp trong bệnh cảnh nhiễm porphyrin niệu cấp tính hoặc do thiếu hụt pyridoxin ở trẻ mới sinh.

Một số bệnh lý đi kèm hay gặp trong động kinh

- **Bại não và chậm phát triển trí tuệ:** Đây là loại bệnh lý đi kèm có ý nghĩa chỉ điểm tổn thương hệ thần kinh, nhưng bản thân chúng không phải là nguyên nhân gây ra động kinh. Theo một nghiên cứu dọc nằm trong dự án hợp tác nghiên cứu trẻ em thời kỳ chu sinh của Hoa Kỳ, các trẻ từ lúc sơ sinh đến lúc 7 tuổi: 34% số trẻ bại não có xuất hiện động kinh và bại não chiếm 19% trong số những trẻ em bị động kinh. Trong quần thể trên, người ta thấy rằng số trẻ bại não bị sốt cao co giật có nguy cơ tiến triển thành động kinh sau này cao gấp 5,5 lần so với những đứa trẻ bình thường bị sốt cao co giật. Các nghiên cứu này cũng cho thấy các nguyên nhân gây ngạt thời kỳ chu sinh gây động kinh thì cũng đồng thời gây nên bại não.

- **Sự sút trí tuệ:** Trong nhóm bệnh nhân sa sút trí tuệ có động kinh, bệnh Alzheimer đứng hàng đầu sau đó đến sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu. So với nhóm người cùng độ tuổi và cùng giới tính, những bệnh nhân Alzheimer có nguy cơ bị co giật cao gấp 6 lần và những bệnh nhân bị các dạng sa sút trí tuệ khác có nguy cơ cao gấp 8 lần bị co giật. Động kinh giật cơ chiếm ưu thế trong bệnh Alzheimer còn cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật lại hay gấp trong các dạng sa sút trí tuệ khác.

Yếu tố di truyền trong động kinh

Một số cơ chế di truyền trong động kinh

Di truyền trong động kinh tuân theo nhiều phương thức khác nhau và có thể tóm tắt lại như sau:

- Các cơn động kinh xảy ra trong bối cảnh của rối loạn di truyền đa phu tử.
- Các động kinh nguyên phát với phương thức di truyền đơn thuần theo học thuyết của Mendel
- Động kinh với phương thức di truyền phức tạp
- Các động kinh nguyên phát kết hợp với các rối loạn cấu trúc di truyền của tế bào (nhiễm sắc thể)

Bệnh nhân động kinh có các hội chứng rối loạn di truyền liên quan đến gen hoặc nhiễm sắc thể chiếm khoảng 2 đến 3% tổng số bệnh nhân động kinh. Động kinh có phương thức di truyền đơn thuần theo học thuyết Mendel và động kinh gắn với các rối loạn cấu trúc di truyền của tế bào chiếm khoảng 1% tổng số bệnh nhân động kinh. Những động kinh có phương thức di truyền phức tạp chiếm đa số trong các hội chứng động kinh và cơ chế còn chưa được biết. Ngày nay các tiến bộ trong di truyền học tế bào bắt đầu cung cấp các công cụ giúp chúng ta có thể hiểu được cơ sở di truyền của các loại động kinh này.

Động kinh nguyên phát với phương thức di truyền đơn thuần theo học thuyết Mendel

Một số hội chứng động kinh do các đột biến gen đơn độc di truyền theo học thuyết Mendel (bảng 3.2). Các nhà di truyền học tế bào đã xếp các động kinh này thành các loại động kinh có bệnh lý ở các kênh ion, với các đột biến đã được khẳng định trên các gen mã hoá α_1 , hoặc β_2 của các thụ thể nicotinic acetylcholin (CHRNa4, CHRNb2), GABA (GABARb3), các kênh kali phụ thuộc điện thế (KCNA1, KCNQ2, KCNQ3) và các kênh natri phụ thuộc điện thế (SCN1A, SCN1B). Chúng làm tăng số cơn động kinh toàn bộ và cục bộ, bao gồm các loại động kinh sau:

- Động kinh toàn bộ, bao gồm cả các cơn co giật do sốt cao, với đặc điểm chung là xuất hiện khi sốt cao và cơn là động kinh toàn bộ từ nhẹ đến nặng. Ở những bệnh nhân này, có nhiều thể co giật khác nhau: Cơn tăng trương lực-co giật, cơn giật cơ, cơn mất trương lực, cơn vắng ý thức. Trong các trường hợp nặng, xuất hiện các cơn động kinh giật cơ-mất đứng hoặc động kinh giật cơ nặng ở trẻ em. Phương thức di truyền là di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường với 60% trường hợp có biểu hiện lâm sàng.

Bảng 3.2. Những loại động kinh toàn bộ nguyên phát di truyền theo học thuyết Mendel

Bệnh	Gen	Vị trí
Động kinh ban đêm di truyền trội - NST thường	CHRNA4	20q
Động kinh thuỷ trán	CHRN B2	1q
Động kinh sơ sinh lành tính	KCNQ2	20q
Các cơn co giật	KCNQ3	8q
Động kinh toàn bộ bao gồm cả co giật do sốt cao	SCN1B SCN1A	19q 2q

- Động kinh giật cơ ở người lớn có tính chất gia đình được mô tả ở những gia đình người Nhật Bản và đặc trưng là sự xuất hiện ở người trưởng thành các động tác giật đột ngột của tứ chi (tăng lên cùng với tuổi), run ngón tay, nhạy cảm với ánh sáng. Các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật rất hiếm gặp.
- Động kinh giật cơ nguyên phát của trẻ em có tính chất gia đình, di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường đã được mô tả trong các gia đình người Italia. Đặc trưng của loại này là các động tác giật cơ ở trẻ em và người lớn đi kèm các cơn co giật toàn bộ tăng trương lực-co giật do sốt cao và không do sốt cao.
- Các cơn co thắt gấp ở trẻ nhỏ liên quan với nhiễm sắc thể X xảy ra ở trẻ trai độ tuổi từ 2 đến 6 tháng. Các cơn co thắt gấp này thường nằm trong bệnh cảnh của hội chứng West bao gồm tam chứng: Các cơn co thắt gấp (có thể xuất hiện thành loạt hàng chục cái), ngừng phát triển tâm thần vận động, có hình ảnh loạn nhịp cao điện thế trên điện não đồ.
- Các cơn co giật sơ sinh lành tính có tính chất gia đình thường xảy ra trong khoảng từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 3 sau khi sinh và kéo dài đến ngày thứ 9 và thứ 10 trong 90% các trường hợp. Các cơn co giật có xu hướng tái phát trong các năm sau đó.
- Co giật ở trẻ em lành tính có tính chất gia đình: Các cơn co giật cục bộ khởi phát trong khoảng từ 4 đến 8 tháng tuổi, có xu hướng xảy ra thành từng loạt kéo dài trong 2 đến 4 ngày. Dấu hiệu đặc trưng là

ngừng hoạt động tâm thần, tím, quay đầu, co cứng và các động tác giật thành nhịp hai bên. Điện não đồ trong cơn là các hoạt động nhanh vùng đỉnh châm và đôi khi toàn hoá.

- Động kinh thuỷ trán ban đêm di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường với 70% các trường hợp có biểu hiện lâm sàng. Đặc trưng là các cơn co giật xuất hiện thành từng đợt đi sau các dấu hiệu báo trước (aura). Bệnh nhân có thể vẫn nhớ cơn giật.
- Động kinh thái dương có tính chất gia đình bao gồm hai nhóm: Động kinh mặt bên và mặt trong thuỷ thái dương.
- Động kinh vùng trung tâm di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với rối loạn ngôn ngữ là một hội chứng hiếm gặp.
- Động kinh vùng trung tâm di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với biểu hiện loạn trương lực khi vận động, co cứng kiểu “ngón tay nhà văn” đã được mô tả ở một gia đình người Italia kết hôn cùng huyết thống. Đặc trưng của loại bệnh lý này là các cơn co giật vùng mặt-miệng và cánh tay. Điện não đồ giữa các cơn là các nhọn vùng thái dương-trung tâm.
- Động kinh cục bộ đa ổ có tính chất gia đình: Các cơn động kinh cục bộ khác nhau xảy ra trong các thành viên gia đình.

Động kinh nguyên phát với phương thức di truyền phức tạp

Động kinh với phương thức di truyền phức tạp, không tuân theo quy luật di truyền Mendel bao gồm các động kinh cục bộ và toàn bộ. Thuật ngữ “phức tạp” muốn nói lên phương thức di truyền ở đây liên quan đến nhiều yếu tố khác nhau. Những loại động kinh này có thể do nhiều nguyên nhân, tạo ra nhiều kiểu hình do đột biến gen ở nhiều vị trí khác nhau (bảng 3.3). Trong trường hợp này, tương tác giữa các gen đột biến thông qua việc thay đổi tác động tương hỗ giữa các protein tạo nên quá trình bệnh lý. Sự tác động qua lại giữa gen và môi trường phối hợp với sự nhạy cảm của từng cá thể sẽ quyết định kiểu hình trên lâm sàng.

Động kinh toàn bộ nguyên phát do nguyên nhân di truyền chiếm khoảng 40 đến 60% tổng số các loại động kinh và hầu hết có phương thức di truyền phức tạp. Các loại động kinh này bao gồm động kinh vắng ý thức ở trẻ em, động kinh vắng ý thức ở thiếu niên, động kinh giật cơ tuổi thiếu niên và động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật. Trong các gia đình có nhiều thành viên bị ảnh hưởng di truyền, đa số có cơn động kinh toàn bộ nguyên phát hoặc các cơn co giật do sốt cao. Trong cùng một gia đình, hai thành viên thường có xu hướng mắc cùng một hội chứng nếu có mối liên quan chặt chẽ về mặt di truyền. Những nghiên cứu trên các cặp sinh đôi đã cho thấy các cặp sinh đôi đồng hợp tử đều có cùng một hội chứng, còn các cặp dị hợp tử có xu hướng mắc các hội chứng khác nhau.

Động kinh vắng ý thức ở trẻ em và tuổi thiếu niên có tỷ lệ tương đương nhau. Những cặp sinh đôi đồng hợp tử có tỷ lệ cao hơn đáng kể so với các cặp sinh đôi dị hợp tử. Hình ảnh điện não đồ điển hình (các đợt hoạt động kịch phát dạng nhọn sóng 3 chu kỳ/giây toàn bộ, cân xứng trên nền hoạt động cơ bản bình thường), di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với các triệu chứng lâm sàng nặng hay nhẹ tùy thuộc tuổi. Mặc dù không có phương thức di truyền rõ ràng nhưng người ta cho rằng các cơn vắng ý thức với các biểu hiện trên điện não là kết quả của sự tác động tương hỗ giữa các yếu tố di truyền và môi trường. Vị trí rối loạn trên nhiễm sắc thể gây động kinh vắng ý thức ở trẻ em vẫn chưa được xác định.

Nhiều mô hình di truyền đã được đưa ra để nghiên cứu động kinh giật cơ tuổi thiếu niên bao gồm di truyền trội hoặc lặn trên nhiễm sắc thể thường, đơn gen, hai gen hoặc đa gen. Trong các gia đình có động kinh giật cơ tuổi thiếu niên, các thể động kinh toàn bộ nguyên phát khác cũng được tìm thấy như động kinh vắng ý thức ở trẻ em và tuổi thiếu niên, động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật. Trên điện não đồ thấy hình ảnh điển hình (phức hợp đa nhọn sóng 4 đến 6 chu kỳ/giây) ở những người không có biểu hiện động kinh. Hiện nay gen mã hoá động kinh giật cơ tuổi thiếu niên được thấy ở nhiễm sắc thể 6p và đối với nhiễm sắc thể 15q.

Động kinh toàn bộ tăng trương lực- co giật

Nguy cơ bị động kinh tăng lên đối với các thành viên trong gia đình có người bị động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật. Các dạng khác của động kinh toàn bộ nguyên phát thường thấy ở các thành viên khác trong gia đình. Gen gây bệnh được phát hiện trên nhiễm sắc thể 6p ở những bệnh nhân bị động kinh cơn lớn khi thức giấc.

Bảng 3.3. Những loại động kinh nguyên phát với phương thức di truyền phức tạp

Bệnh	Gen
Động kinh vắng ý thức ở trẻ em	?3p, 8q24
Động kinh vắng ý thức ở tuổi thiếu niên	
Động kinh giật cơ ở tuổi thiếu niên	6p,?15q
Động kinh toàn bộ co cứng - co giật	6p
Động kinh lành tính vùng trung tâm	?15q14
Động kinh lành tính ở trẻ em với nhọn vùng chẩm	

Động kinh cục bộ lành tính với nhọn vùng trung tâm thái dương (động kinh vùng trung tâm) là hội chứng hay gặp nhất trong nhóm động kinh cục bộ lành tính với phương thức di truyền phức tạp. Các cơn động kinh cục bộ vận động hoặc giác quan xuất hiện ở lứa tuổi từ 5 đến 10 tuổi, thường trong giấc ngủ. Theo một số báo cáo, trong hội chứng này, các biểu hiện trên điện não đồ được di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Các yếu tố di truyền cũng liên

quan đến động kinh thuỷ chẩm lành tính-một hội chứng động kinh xuất hiện hầu hết ở lứa tuổi 4 đến 8 tuổi với triệu chứng đặc trưng là các cơn động kinh thị giác, sau đó tiến triển thành các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật, các cơn co giật nửa người hoặc động kinh cục bộ phức tạp và các cơn đau đầu kiểu migraine.

Bảng 3.4. Tóm tắt các nguyên nhân gây động kinh theo lứa tuổi

Sơ sinh đến 2 tuần tuổi

- Ngạt sau đẻ
- Chấn thương sau đẻ
- Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương
- Dị vật não
- Tụ máu dưới màng cứng
- Hạ calci máu
- Hạ đường máu

Từ 2 tuần tuổi đến 4 tháng tuổi

- Nhiễm khuẩn
- Hạ calci máu
- Dị vật não

Từ 4 tháng đến 2 tuổi

- Co giật do sốt
- Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương
- Nguyên nhân mạch máu
- Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh
- Hội chứng u thần kinh-da

Từ 2 tuổi đến 10 tuổi

- Động kinh kịch phát vùng trung tâm thái dương
- Động kinh di chứng của bệnh lý sơ sinh
- Động kinh sau chấn thương
- Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh
- Hội chứng u thần kinh-da
- Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương

Từ 10 tuổi đến 20 tuổi

- Động kinh sau chấn thương
- Động kinh di chứng của bệnh lý sơ sinh
- Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương
- Dị dạng mạch máu

Từ 20 đến 40 tuổi

- Động kinh sau chấn thương
- Động kinh do u não
- Động kinh do rượu
- Động kinh di chứng của bệnh lý sơ sinh
- Dị dạng mạch máu

Từ 40 tuổi đến 60 tuổi

- Động kinh do u não
- Động kinh do rượu
- Động kinh sau chấn thương
- Động kinh do dị dạng mạch máu

Trên 60 tuổi

- Động kinh do dị dạng mạch máu
- Động kinh do u não tiên phát và di căn
- Động kinh kết hợp với sa sút trí tuệ và thoái hoá

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Trong nước

1. Hồ Hữu Lương (2000). Động Kinh (Lâm sàng thần kinh tập 4), NXB Y học. Trang: 23-43.

Ngoài nước

2. Pohlmann-Eden B, Bruckmeir J (1997). Predictors and dynamics of posttraumatic epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 95: 257-262
3. Hesdorffer D.C, Hauser W.A et al (1996). Dementia and adult-on set unprovoked seizures. *Neurology*, 46: 727-730.
4. Olafsson E, Gudmundsson G et al (2000). Risk of epilepsy in long-term survivors of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A population-based study in Iceland, *Epilepsia*, 41:1201-1205
5. Olafsson E, Hauser W.A et al (1999). Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: A population-based study in Iceland, *Epilepsia*, 40:745-747
6. Annegers J.F, Hauser W. A et al (1988). The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38:1407-1410
7. Roger J, Bureau M, Mireur O (1987). L'épilepsie post-traumatique. *Rev Franc DC*, 13:119-130
8. Nelson K.B, Ellenberg J.H (1986). Antecedent of seizuredisorders in early childhood. *Am J Dis Child*, 140:1053-1061
9. Nelson K.B, Ellenberg J.H (1978). Prognosis among children with febrile seizures. *Pediatrics*, 61:720-727
10. Susser M, Hauser W.A et al. Quantitive estimates of prenatal and perinatal risk factors for perinatal mortality, cerebral palsy, mental retardation and epilepsy. In: Freeman J.ed. Prenatal and perinatal Factors Associatd with brain disorders. Washington, DC: NIH Publication, 85: 359-439.
11. Crawford P.M, West C.R et al (1986). Cerebral arteriovenous malformation and epilepsy: Factors in the developement of epilepsy. *Epilepsia*, 27: 270-275
12. Thomas P, Arzimanoglou A (2000). Epilepsie, Masson : 65-86
13. Foy PM, Copeland GP et al (1981). The nature history of postoperative seizures. *Acta Neurochir*, 57:15-22
14. Berkovic S.F, Anderman F, Gloor P (1987). Concepts of absence epilepsies: Discrete syndromes or biological continuum. *Neurology*, 37: 993-100

Chương IV. Các xét nghiệm bổ trợ trong lĩnh vực động kinh

Các xét nghiệm bổ trợ cận lâm sàng hay được sử dụng trong lĩnh vực động kinh là điện não đồ, chẩn đoán hình ảnh học và các trắc nghiệm tâm lý thần kinh.

ĐIỆN NÃO ĐỒ

Ghi điện não đồ là phương pháp ghi hoạt động điện học của não bằng các điện cực đặt ở bề mặt của da đầu một cách chuẩn mực.

Nguyên tắc cơ bản của ghi điện não

Máy ghi điện não

Các máy ghi điện não được sản xuất dựa trên nguyên tắc phối hợp của nhiều chuyển đao (xem phần sau). Mỗi máy điện não bao gồm:

- Một khuyếch đại biên độ cho phép khuyếch đại một cách trung thực các điện thế ở mức độ từng microvolt (μV).
- Một bộ phận ghi cơ học hoặc số hoá cho phép tiếp nhận những tín hiệu và thể hiện chúng trên giấy hoặc trên màn hình vi tính. Tốc độ chạy của giấy từ 15mm/s cho đến 30mm/s tùy theo từng tác giả.

Tùy theo số lượng của các thông tin cần phân tích mà các bản ghi có thể được đặt từ 8-12-16 đến 20 chuyển đao. Hiện nay, các máy ghi điện não số hoá dần dần thay thế hệ thống ghi trên giấy. Các tín hiệu được ghi bằng các chuyển đao đơn cực sau đó được số hoá và dự trữ trong những bộ nhớ có dung lượng cao của các máy vi tính (các đĩa cứng, các đĩa quang tử). Khi đọc kết quả, các tín hiệu này sẽ được định dạng trở lại. Như vậy, người đọc điện não có thể đọc lại tất cả những gì đã ghi thông qua các chuyển đao khác nhau. Bằng cách này, sau khi đọc toàn bộ bản ghi, ta có thể chủ động lựa chọn những hình ảnh cần thiết để in ra giấy mà không cần in tất cả toàn bộ bản ghi.

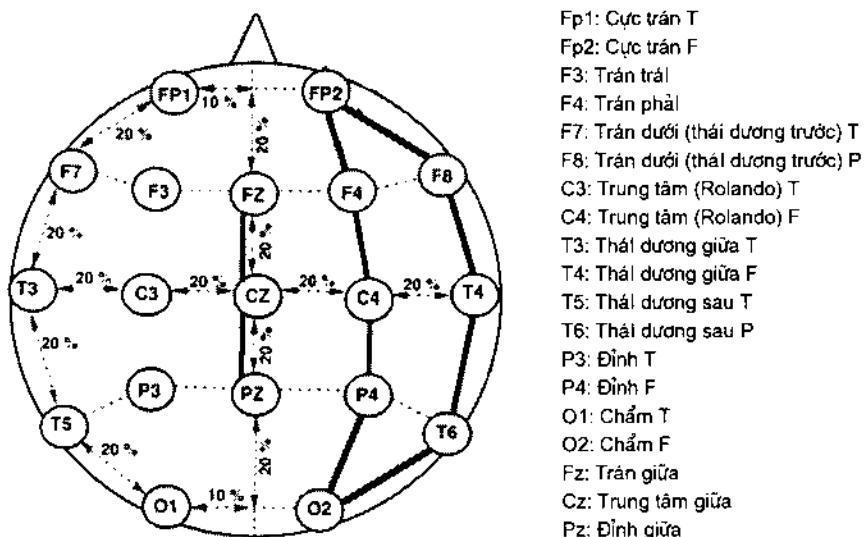
Điện cực

Để ghi điện não đồ trong một thời gian ngắn, người ta thiết kế các điện cực bằng bạc gắn trong một khung chất dẻo. Một đầu của điện cực được tẩm nước muối sinh lý (điện cực của Gray-Walter). Các điện cực này được cố định lên da đầu bằng một mủ lưới bằng các sợi cao su. Để ghi điện não đồ trong thời gian lâu hơn và để ghi được trực tiếp những cơn động kinh, các điện cực được sản xuất dưới dạng những cuộn nhỏ bằng bạc có thể dán trực tiếp lên da đầu nhờ hồ

dẫn điện. Gần đây, một hệ thống điện cực mới ra đời gồm các điện cực được gắn kết và nối với nhau dưới dạng chiếc mũ chụp rất thuận tiện, có thể giúp ghi ở trẻ nhỏ và những bệnh nhân dây dưa... Tại một số những cơ sở chuyên khoa sâu như hồi sức cấp cứu, người ta còn sử dụng những điện cực kim găm thẳng vào da đầu và thậm chí có thể găm thẳng vào vùng cần theo dõi đặc hiệu như vùng xương bướm, vùng mũi-khẩu cái. Ngoài ra, đôi khi người ta còn sử dụng cả những điện cực đặt ghi trực tiếp lên bề mặt não- phương pháp này được gọi là điện não đồ định vị.

Vị trí đặt điện cực

Các điện cực được đặt theo quy định quốc tế gọi là hệ thống 10-20 theo một tỷ lệ nhất định trên toàn bộ vùng da đầu (hình 4.1). Theo qui định, tên của các điện cực là tên của vùng da đầu mà nơi người ta đặt nó. Ví dụ: Fp (Frontopolaire: Cực trán), F (Frontal: trán), C (Central: Trung tâm)... Các điện cực ở đường giữa mang một tên với từ đầu là Z có nghĩa là Zero. Theo qui ước, các điện cực mang số chẵn nằm bên phải của đầu và các điện cực nằm bên trái mang số lẻ. Các điện cực cần đặt thật đối xứng, giống hệt nhau ở hai bên. Đầu bệnh nhân phải sạch và tại tất cả các vị trí sẽ đặt điện cực phải bôi chất dẫn điện (hỗn dẫn điện, nước muối sinh lý) để làm giảm tối đa điện trở da đầu (theo qui định chuẩn là $< 5 \text{ k}\Omega$).



Hình 4.1. Sơ đồ đặt điện cực vùng da đầu theo hệ thống 10-20

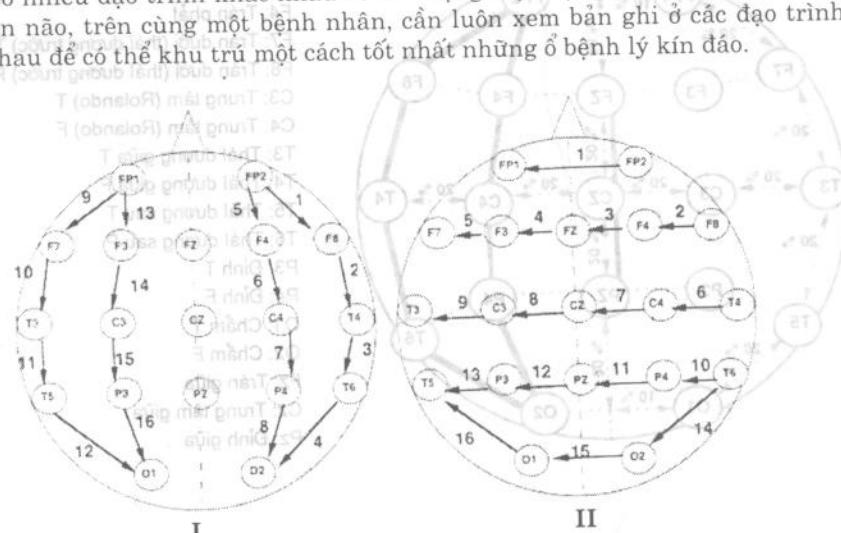
Các chuyển đạo, đạo trình

Chuyển đạo (derivation) là sự kết hợp của nhiều cặp điện cực với nhau. Các loại chuyển đạo này cho phép thăm dò toàn bộ mặt của的大 đầu theo các trục khác nhau. Có hai loại chuyển đạo hay được sử dụng:

Chuyển đạo đơn cực (chuyển đạo tham chiếu) được sử dụng để ghi sự khác biệt về điện thế giữa một điện cực (điện cực hoạt động) và toàn bộ các điện cực khác (điện cực đối chiếu trung tính). Các chuyển đạo đơn cực khuyếch đại hữu hiệu nhất các hoạt động điện não.

Chuyển đạo lưỡng cực là các chuyển đạo được sử dụng để ghi sự khác biệt về điện thế giữa hai điện cực hoạt động đặt trong một chuỗi các điện cực tiếp nối với nhau theo chiều dọc (đạo trình dọc) hoặc theo chiều ngang (đạo trình ngang). Ưu thế của các chuyển đạo loại này là khi một điện thế xuất hiện ở dưới một điện cực chung cho hai khuyếch đại kế tiếp nhau sẽ tạo ra một hình ảnh "đối pha" (hình 4.7). Điều đó nói lên nguồn gốc phát sinh của điện thế này nằm ngay dưới điện cực chung đó.

Đạo trình (montage) là sơ đồ märk và kết nối các điện cực với nhau cho phù hợp với mục đích thăm dò hoạt động điện các vùng của não. Hai đạo trình hay được sử dụng trong ghi điện não đồ thường qui là đạo trình dọc và đạo trình ngang (hình 4.2). Trong một số trường hợp, để tiện ghi điện não cho trẻ nhỏ hoặc bệnh nhân không hợp tác (rối loạn tâm thần, kích động...), có thể đặt điện cực theo nhiều đạo trình khác nhau với số lượng điện cực phù hợp. Khi đọc bản ghi điện não, trên cùng một bệnh nhân, cần luôn xem bản ghi ở các đạo trình khác nhau để có thể khu trú một cách tốt nhất những ổ bệnh lý kín đáo.



Quy trình của ghi điện não thường quy

Người bệnh ở tư thế thư giãn nửa nằm nửa ngồi hoặc nằm. Buồng ghi điện não phải yên tĩnh, cách âm, thoảng mát và có màn che ánh sáng. Trong quá trình ghi điện não, yêu cầu người bệnh thực hiện nhiều lần mở mắt và nhắm mắt để đánh giá đáp ứng của bản ghi. Tiếp theo, làm nghiệm pháp thở sâu trong 3 phút và cuối cùng thực hiện nghiệm pháp kích thích ánh sáng ngắt quãng (một nguồn ánh sáng ngắn quãng với các tần số khác nhau được chiếu vào mắt bệnh nhân để hoạt hoá các hoạt động kịch phát tiềm ẩn). Ngoài ra, tùy từng theo yêu cầu cụ thể có thể tiến hành một số nghiệm pháp hoạt hoá khác. Thời gian ghi điện não kéo dài khoảng 20 phút (có thể kéo dài hơn tùy theo mục đích ghi).

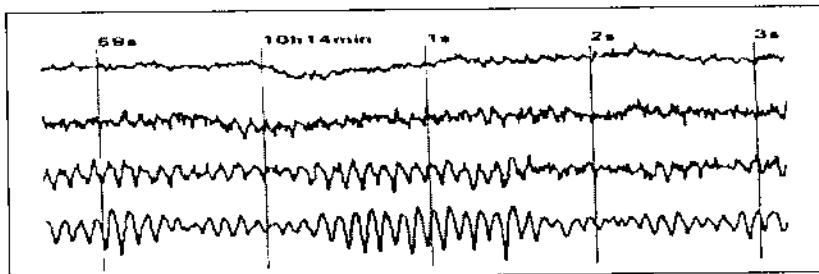
Các hoạt động điện não

Trên thực hành lâm sàng, điện não đồ được chia làm 3 nhóm: Các hoạt động điện não thường gặp ở người bình thường, các hoạt động điện não không thường gặp ở người bình thường nhưng không có ý nghĩa bệnh lý và những hoạt động bệnh lý. Trong khuôn khổ cuốn sách này, chúng tôi chỉ giới thiệu tóm tắt hoạt động điện não thường gặp liên quan trực tiếp đến lĩnh vực động kinh.

Các hoạt động điện não cơ bản ở người trưởng thành bình thường trong trạng thái tinh táo (hình 4.3).

Hoạt động alpha (α) thấy ở người bình thường: Nhịp từ 8-13 Hz. Hoạt động này thường thấy ở vùng phía sau đầu, xuất hiện khi mở mắt và biến mất khi nhắm mắt..

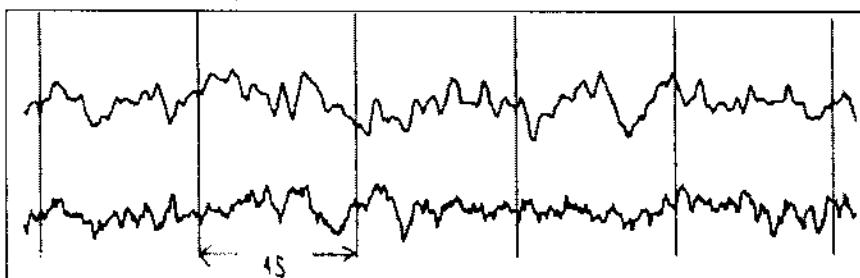
Hoạt động beta (β): Tần số trên 13 Hz, thường được thấy ở các vùng phía trước đầu.



Hình 4.3. Hoạt động alpha (hình thoi- hai đường dưới) kèm theo hoạt động beta ở phía trước (hai đường phía trên).

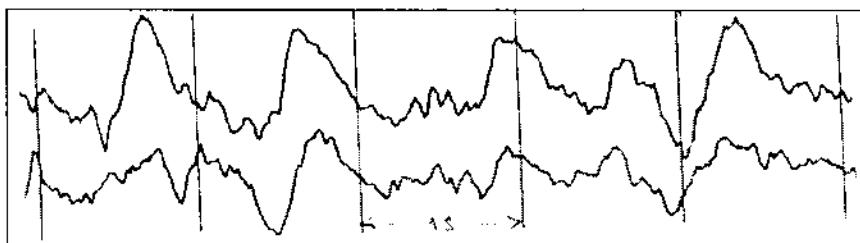
Các sóng chậm: Các sóng có tần số < 7 Hz. Trên bản ghi điện não đồ thường qui, có hai dạng sóng chậm thường gặp là:

Các sóng theta (θ) đơn dạng hoặc đa dạng, tần số từ 4-7 Hz (hình 4.4)

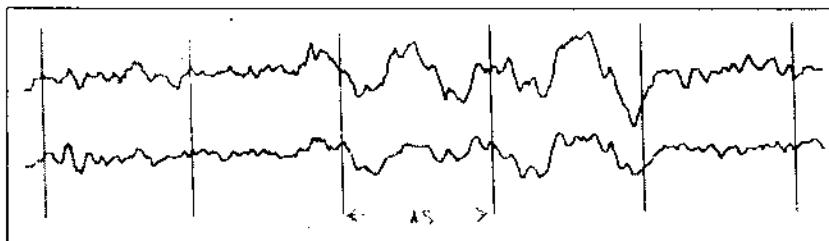


Hình 4.4. Các sóng theta đa dạng

Các sóng delta (δ) đơn dạng và đa dạng, có tần số < 4 Hz (hình 4.5 và hình 4.6)



Hình 4.5. Các sóng delta đơn dạng



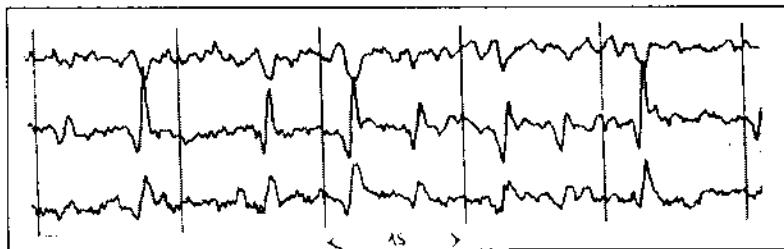
Hình 4.6. Các sóng delta đa dạng

Các hoạt động kịch phát

Theo Gastaut, hoạt động kịch phát là "hoạt động đơn giản hay phức tạp có khởi đầu và kết thúc đột ngột, nhanh chóng đạt tới biên độ cao nhất, tách biệt rõ ràng khỏi các hoạt động nền". Các hoạt động kịch phát là dấu hiệu chỉ điểm quan trọng trên điện não của hoạt động động kinh. Dưới đây là các dạng hoạt động kịch phát thường được mô tả trong quá trình đọc điện não đồ.

Nhọn (pointe) hay gai (spike)

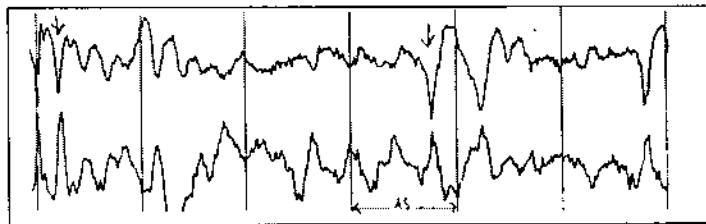
Các sóng có thời khoảng ngắn (10-70 ms), biên độ lớn với một, hai hoặc ba pha (tốc độ ghi giấy bình thường 15-20 mm/s). Pha khởi đầu thường là âm và biên độ rất khác nhau (hình 4.7). Cần phân biệt các hoạt động điện não sinh lý có hình dạng giống các nhọn (ví dụ: Các nhọn ở đỉnh đầu hoặc là các sóng lambda).



Hình 4.7. Các nhọn đổi pha

Nhọn chậm (pointe lente) hay sóng nhọn (sharp wave)

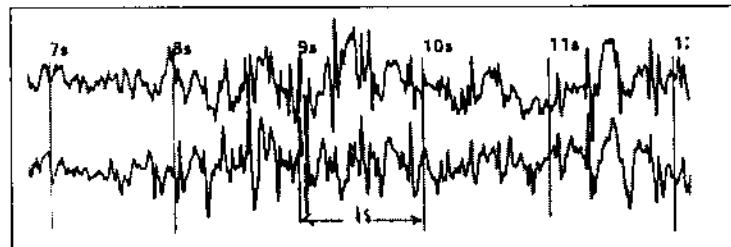
Đó là các sóng có thời khoảng từ 70-200 ms, hình dáng kém dốc hơn so với nhọn (hình 4.8). Thành phần chủ yếu của loại này là pha âm nhưng không phải lúc nào cũng quan sát thấy.



Hình 4.8. Nhọn chậm

Đa nhọn (polypointes, polyspikes)

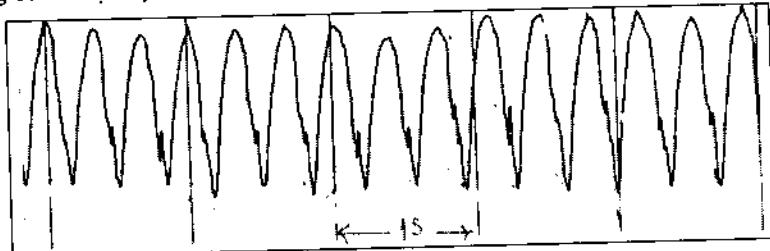
Đó là biểu hiện của một loạt nhiều nhọn kế tiếp nhau từ 2 nhọn trở lên (hình 4.9).



Hình 4.9. Đa nhọn

Nhọn - sóng (*pointe-onde, spike-wave*)

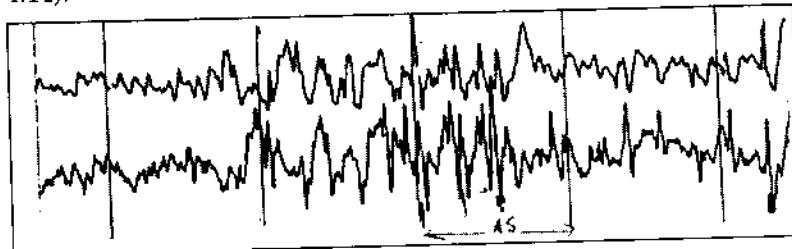
Một nhọn tiếp theo đó là một sóng chậm. Khi tần số của phức hợp nhọn - sóng dưới 2,5 Hz, người ta gọi là nhọn-sóng chậm (hình 4.10) cho dù là thời khoảng của nhọn tạo nên trong phức hợp này dưới 70 m.s.



Hình 4.10. Nhọn - sóng

Đa nhọn-sóng (*poly pointes-ondes, polyspikes-waves*)

Nhiều nhọn (từ 2 nhọn trở lên) tiếp theo là một hoặc nhiều sóng chậm (hình 4.11).



Hình 4.11. Đa nhọn-sóng

Các hình thái hoạt động điện não hay gấp trong động kinh

Trong động kinh học, người ta thường chia hoạt động điện não ra làm hai nhóm chính: Các hoạt động ngoài cơn và các hoạt động trong cơn.

Các hoạt động ngoài cơn

Bên cạnh hoạt động nền, sự có mặt của các hoạt động kịch phát có vai trò quan trọng trong chẩn đoán cũng như theo dõi điều trị động kinh. Hoạt động kịch phát ngoài cơn được chia thành hai nhóm:

Hoạt động kịch phát toàn bộ: Gồm chủ yếu các nhọn-sóng, đa nhọn-sóng phân bố cả hai bán cầu xuất hiện đơn độc hay thành từng đợt ngắn, thành nhịp.

Hoạt động kịch phát cục bộ (khu trú): Chủ yếu là các nhọn, nhọn-sóng, nhọn chậm xuất hiện không thành nhịp ở một vùng của não Hình 5.5. Đôi khi các hoạt động kịch phát ở sâu biểu hiện trên điện não ghi tại da đầu bằng các sóng chậm.

Các nghiệm pháp hoạt hóa như thở sâu, kích thích ánh sáng rất quan trọng, giúp cho việc làm xuất hiện các hoạt động bệnh lý tiềm ẩn.

Các hoạt động trong cơn động kinh

Đặc điểm chung là các *hoạt động kịch phát hoặc sóng chậm xuất hiện thành nhịp*. Tuy nhiên, nhiều khi trên lâm sàng có cơn động kinh nhưng trên điện não thường qui không bắt được cơn. Ngược lại, có thể thấy các hoạt động dạng động kinh trên điện não đồ nhưng không thấy có biểu hiện lâm sàng, lúc này người ta gọi là “động kinh dưới lâm sàng”. Sau đây là một số hình thái hay gặp của hoạt động điện não trong cơn.

Nhip tuyễn nạp (kết tập): Các hoạt động nén đột ngột dừng lại, thay vào đó là nhịp nhanh biên độ thấp. Hiện tượng giảm điện thế dần dần thay bằng các hoạt động thành nhịp. Càng về sau biên độ càng tăng, tần số càng giảm và lúc này thấy trên bản ghi là các nhọn hoặc đa nhọn và cuối cùng là các hoạt động chậm nói lên cơn động kinh đã kết thúc (hình 5.4). Nhịp tuyễn nạp có thể gặp ở hai bán cầu (trong pha tăng trương lực của cơn tăng trương lực-co giật, cơn tăng trương lực của hội chứng Lennox-Gastaut) nhưng cũng có thể thấy ở một bên hoặc một vùng trên bán cầu não (trong các cơn động kinh cục bộ xem phân động kinh thuỷ)

Các phóng lực kịch phát toàn bộ dưới dạng các nhọn-sóng chậm và đa nhọn sóng:

- Các phóng lực đột ngột, toàn bộ và kết thúc đột ngột (hình 5.1)
- Các phóng lực toàn bộ nhưng khởi đầu và kết thúc không đột ngột
- Các phóng lực toàn bộ nhưng trước đó khởi đầu tại một vùng của não nói lên động kinh cục bộ toàn bộ hóa.
- Các hoạt động chậm có thể gặp ở động kinh cục bộ. Khởi đầu là các hoạt động nền giảm điện thế tại một vùng của não (rất có giá trị định khu), các hoạt động kịch phát giữa cơn biến mất, tiếp theo là các sóng chậm tần số delta hoặc theta xuất hiện thành nhịp và ít nhiều lan tỏa bên bán cầu có ổ động kinh,

Vai trò của ghi điện não đồ trong lĩnh vực động kinh

Vai trò của điện não đồ thường qui trong chẩn đoán và điều trị động kinh

Độ đặc hiệu của điện não đồ đối với động kinh

Gastaut và Tassinari (1975) nhận thấy ở người bình thường có từ 0 đến 3,8% trường hợp có biểu hiện kịch phát trên điện não đồ. Jallon (1994) cũng nêu một số

những hoạt động kịch phát có thể thấy ở đối tượng bình thường (bảng 4.1). Như vậy, các hoạt động kịch phát không phải luôn luôn là đặc hiệu đối với động kinh. Theo Zivin và Ajmone-Marsan (1968), các phức hợp nhọn-sóng thấy ở 2,2% các bệnh nhân không bị động kinh. Các phóng lực vùng trung tâm thái dương cũng có thể xuất hiện ở những trẻ nhỏ có rối loạn hành vi, đau đầu và sau chấn thương sọ não và đặc biệt nhọn ở vùng chẩm có thể gặp ở điện não đồ trẻ mù trong khi không hề có biểu hiện của cơn động kinh trên lâm sàng.

Gregory và cộng sự (1993) khám 13.650 nhân viên của đội bay tuổi từ 17-26 đã thấy có 69 đối tượng (0,5%) có những phóng lực dạng động kinh trên điện não đồ. Khi tiếp tục theo dõi 69 người này trong những năm tiếp theo, chỉ có 1 trường hợp tiến triển thành động kinh thực sự.

Độ nhạy (âm tính tinh giả) của điện não đồ đối với động kinh

Theo Fowler và Binnie (2000) độ nhạy của điện não đồ đối với động kinh chỉ vào khoảng 50%. Chính vì lý do này, đứng trước một đối tượng có các dấu hiệu động kinh trên lâm sàng, một bản ghi điện não đồ bình thường không thể loại trừ được chẩn đoán động kinh. Lúc này, chẩn đoán hoàn toàn dựa vào khai thác kỹ các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, nếu ghi điện não đồ nhắc lại nhiều lần trong những năm tiếp theo, chỉ có 8% bệnh nhân được chẩn đoán động kinh tiếp tục có những biểu hiện điện não đồ bình thường. Điều này cho thấy để có thể phát hiện được các hoạt động động kinh trên điện não đồ, cần phải ghi nhiều lần.

Bảng 4.1. Các phóng lực kịch phát ranh giới giữa bình thường và động kinh

Nhọn sóng ma (phức hợp nhọn sóng 6 Hz).

Phóng lực nhọn dương 14 Hz và 6 Hz.

Các phóng lực điện não đồ thành nhịp dưới lâm sàng ở người trưởng thành.

Nhọn cửa sổ (hoạt động nhọn và chậm ở vùng thái dương).

Phóng lực sóng nhọn, nhỏ.

Thành phần điện não dương nhọn ở vùng chẩm trong giấc ngủ.

Hoạt động nhọn vùng trán thành nhịp khi ngủ.

Giá trị thực tế của điện não đồ

Mặc dù điện não đồ không đặc hiệu và độ nhạy không cao, nhưng từ lâu phương pháp này luôn được coi như một công cụ quan trọng đối với các nhà động kinh học. Thông tin thu được từ bản ghi điện não đồ rất cần thiết, không những chỉ để phân biệt các hội chứng động kinh mà còn giúp quyết định bắt đầu hay dừng điều trị. Nhờ vào việc phát triển của khoa học công nghệ, các máy điện não kỹ thuật số ra đời cho phép ghi được các tín hiệu của não với chất lượng cao hơn, trong thời gian dài hơn. Sau đây là một số ưu điểm và hạn chế của phương pháp ghi điện não đồ trong chẩn đoán và theo dõi điều trị động kinh.

Điện não đồ trong chẩn đoán hội chứng động kinh: Phân loại mới về động kinh của Liên hội Quốc tế Chống động kinh có ưu điểm giúp hướng tới căn nguyên gây động kinh. Cơ sở của việc phân loại này là triệu chứng lâm sàng, tuổi và điện não đồ. Các bản ghi điện não giúp trả lời được những câu hỏi sau: cơn cục bộ hay toàn bộ, hình thái hoạt động của điện não trong và ngoài cơn. Phân loại các hội chứng động kinh cơ bản dựa trên các loại cơn (cơn cục bộ hay toàn bộ và cơn triệu chứng hay nguyên phát) và điện não đồ có thể không những cung cấp thông tin để phân biệt các dạng cơn mà, trong một số trường hợp, còn giúp xác định được bản chất của cơn nếu như các hoạt động của điện não nền nói lên được một bệnh lý nào đó của não có thể gây động kinh. Tuy nhiên, cũng cần phải nhớ rằng một cơn động kinh toàn bộ gây ra các phóng lực đa ổ trên điện não đồ mà các ổ này, tại một thời điểm nhất định, có khi chỉ biểu hiện bằng một ổ hoạt hóa và tạo cho người đọc điện não nhầm với cơn cục bộ. Ngược lại, một cơn động kinh cục bộ có thể trở thành toàn bộ hóa thứ phát rất nhanh và lúc này lại dễ nhầm với một cơn động kinh toàn thể nguyên phát. Cuối cùng, một cơn động kinh cục bộ đơn giản thường có hình ảnh điện não bình thường.

Điện não đồ trong đoán định khu: Trong chẩn đoán các căn nguyên thực thể của động kinh, điện não đồ kém nhạy hơn nhiều so với các phương pháp hình ảnh học (CT, MRI). Ngược lại, điện não đồ lại rất có giá trị đối với các tổn thương khó nhìn thấy hoặc các tổn thương mới ở mức độ chức năng. Đặc biệt, đối với động kinh nguyên phát hoặc động kinh căn nguyên ẩn, điện não đồ chứng tỏ giá trị hơn hẳn so với các phương pháp hình ảnh học. Trong một số trường hợp, chính các bất thường trên điện não đồ là dấu hiệu gợi ý dẫn đến chỉ định chẩn đoán hình ảnh học. Khi có nhiều ổ tổn thương trong não, điện não đồ có thể giúp thầy thuốc khu trú được đâu là ổ tổn thương nào là chủ yếu gây ra động kinh.

Điện não đồ trong chẩn đoán phân biệt: Phối hợp điện não đồ và điện tâm đồ giúp chúng ta phân biệt được một cơn động kinh với một trường hợp ngất do bệnh lý dây thần kinh số X. Đôi với những bệnh nhân bị các thuốc an thần hoặc tổn thương liệt che lấp tình trạng co giật, điện não đồ lúc này sẽ giúp phát hiện ra các trạng thái động kinh nếu có. Không những vậy, điện não đồ còn đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán những trạng thái động kinh không co giật. Trong một số trường hợp khó xác định các triệu chứng lâm sàng, điện não đồ giúp phân biệt giữa một cơn vắng và một cơn động kinh cục bộ phức tạp.

Điện não đồ trong tiên lượng động kinh: Điện não đồ không cho những thông tin trực tiếp để tiên lượng các hội chứng động kinh, nhưng thông qua việc giúp phân biệt chính xác các hội chứng này, có thể nói điện não đồ đã gián tiếp cung cấp những thông tin về tiên lượng của bệnh.

Điện não đồ trong điều trị động kinh:

Mặc dù điều trị động kinh không đơn thuần dựa trên bản ghi điện não, nhưng điện não đồ cũng có thể cung cấp những thông tin bổ trợ trong quá trình điều trị như giúp theo dõi hiện tượng quá liều thuốc kháng động kinh (biểu

hiện bằng hoạt động nền chậm lại), tình trạng bỏ hoặc dùng không đủ liều thuốc kháng động kinh (xuất hiện các cơn dưới lâm sàng). Đặc biệt, điện não đồ có thể cho biết liệu phương pháp đang điều trị trạng thái động kinh có kết quả hay không.

Phối hợp với các phương pháp hình ảnh học, điện não đồ không thể thiếu được trong chẩn đoán trước mổ cũng như theo dõi quá trình sau mổ ở những bệnh nhân động kinh được điều trị bằng phẫu thuật.

Điện não đồ trong Y pháp: Ở một số nước đang phát triển, người ta không cấp giấy phép lái xe cho những bệnh nhân động kinh có những phức hợp nhọn-sóng trên điện não đồ cho dù trên lâm sàng có cơn hay không.

Giá của bản ghi điện não rẻ hơn nhiều so với các phương pháp hình ảnh học. Điều này cho phép có thể ghi điện não nhiều lần thăm dò và thậm chí thực hiện được ở những phòng mạch tư nhân.

Điện não giấc ngủ: Giấc ngủ chậm là một nghiệm pháp hoạt hóa rất có ý nghĩa vì một số loại động kinh chỉ xuất hiện khi ngủ (các động kinh nguyên phát ở trẻ nhỏ, hội chứng nhọn-sóng liên tục trong giấc ngủ...). Do vậy, ghi điện não giấc ngủ là một thăm dò không thể thiếu trong lâm sàng động kinh.

Điện não video: Trong nhiều hội chứng, nhất là các cơn động kinh cục bộ phức tạp hoặc động kinh với các triệu chứng tâm thần chiếm ưu thế, ghi điện não video, đối chiếu hoạt động kịch phát trên điện não với triệu chứng lâm sàng giúp chẩn đoán phân biệt được với các bệnh lý tâm thần. Phối hợp ghi điện não đồ, điện cơ đồ với các triệu chứng lâm sàng còn giúp xác định được nguồn gốc một số thể giật cơ (tại não hay tại tủy...).

THĂM KHÁM HÌNH THÁI HỌC

Ngày nay chụp cắt lớp vi tính (Computerised Tomography Scanner - CT) và chụp cộng hưởng từ não (Magnetic Resonance Imaging - MRI) được chỉ định khá rộng rãi (tất cả các trường hợp động kinh trừ các trường hợp đầy đủ tiêu chuẩn chẩn đoán động kinh nguyên phát). Nguyên nhân phát hiện được bằng các phương pháp này khác nhau và phụ thuộc vào nhóm tuổi xuất hiện động kinh.

Phương pháp chụp cắt lớp vi tính não

Phương pháp này thực hiện dễ dàng, đỡ tổn kém và cho phép phát hiện các teo não (4-16% các trường hợp động kinh), khối u hay nhồi máu não (dưới 5% các trường hợp động kinh), dị dạng mạch não (dưới 2% các trường hợp động kinh). Tuy nhiên, phương pháp này cũng có một số hạn chế: Khó thấy các tổn thương ở hố thái dương do nhiều xương, khó xác định các tổn thương nhỏ và các loạn sản trong nhu mô não, không nhận biết được một số loại u bậc thấp đồng tử trọng chưa có hiệu ứng choán chỗ, một số dị dạng động - tĩnh mạch cũng không thấy được trên CT não.

Phương pháp chụp cộng hưởng từ não

Bên cạnh chi phí hơi cao và không áp dụng được trong trường hợp có mảnh kim loại trong người, phương pháp chụp cộng hưởng từ não có rất nhiều ưu việt và góp phần thay đổi về chiến lược trong điều trị động kinh. Ở các nước phát triển, chụp cộng hưởng từ não không những được áp dụng để chẩn đoán căn nguyên gây động kinh mà còn để tham gia vào chuẩn bị trước mổ. Phương pháp này không xâm phạm, có thể thực hiện nhiều lần, hình ảnh có độ phân giải cao và không bị nhiễu xương nên cho phép xác định được nhiều tổn thương nhỏ với những tính chất khác nhau. Với khả năng có thể dựng hình được ba chiều, chụp cộng hưởng từ giúp tính toán được thể tích của cấu trúc não cần thăm dò.

Phương pháp chụp cộng hưởng chức năng (Functional MRI)

Phương pháp này dựa trên việc đo các biến đổi desoxyhemoglobin, qua đó đánh giá sự tiêu thụ oxy của tổ chức não - đánh giá hoạt động của neuron. Phương pháp này dùng để đánh giá tình trạng trước mổ và định khu các vùng chức năng của não.

Chụp X quang thường qui

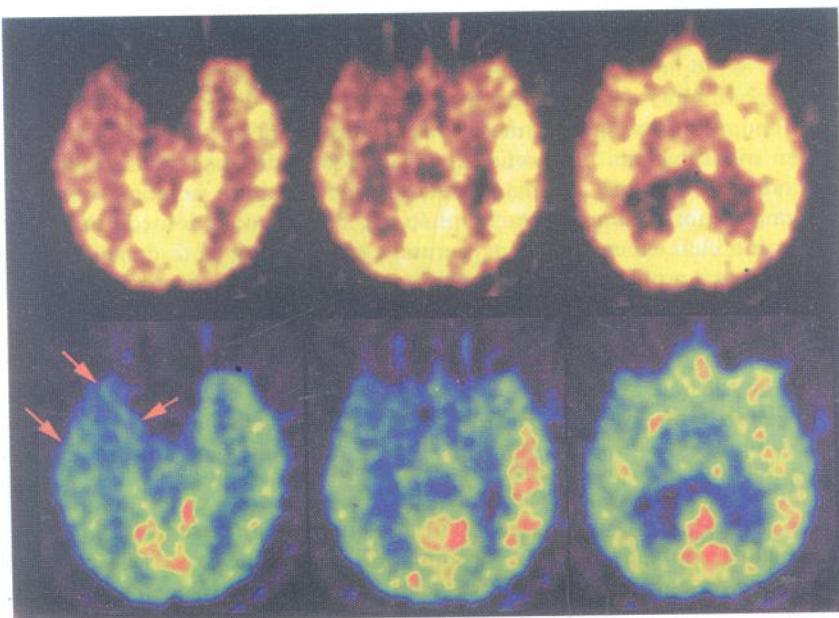
Từ khi có chụp cắt lớp vi tính và đặc biệt là cộng hưởng từ não ra đời, trong lĩnh vực động kinh, chụp X quang thường qui chỉ có ý nghĩa hỗ trợ nghiên cứu các thành phần của xương sọ đối với các trường hợp trước điều trị phẫu thuật.

THĂM DÒ BẰNG PHÓNG XA

Các thăm dò bằng phóng xạ ngày nay được sử dụng để xác định chức năng ổ động kinh trước khi mổ: Trong cơn sẽ thấy hình ảnh tăng lưu lượng máu ở vùng có ổ động kinh và ngoài cơn sẽ giảm lưu lượng. Có hai phương pháp đang được áp dụng tại các trung tâm nghiên cứu và điều trị động kinh:

PET (Positon Emission Tomography chụp cắt lớp phát xạ Positon): Tiêm một chất có hoạt tính phóng xạ (^{18}F fluorodeoxyglucose) để đánh giá khả năng tiêu thụ glucose hoặc H_2O^{15} để đánh giá mức tiêu thụ oxy (hình 4.12). Phương pháp này khá đắt tiền nên chưa được sử dụng rộng rãi.

SPECT (Single Photon Emission Computerised Tomography) chụp cắt lớp vi tính phát xạ photon đơn: Giá trị của SPECT là đánh giá lưu lượng dòng máu tại ổ động kinh khi cơn xảy ra trên cơ sở so sánh với giai đoạn ngoài cơn. Thay thuốc phải theo dõi sát để có thể tiêm hoạt chất phóng xạ vào thời điểm có cơn và quan sát tiếp tục sau một hoặc hai giờ. Phương pháp này đơn giản có thể áp dụng khá rộng rãi ở những khoa Y học hạt nhân nhưng cần phải phối hợp với nhiều phương pháp khác để có thể rút ra kết luận cuối cùng.



Hình 4.12. PET chụp ở bệnh nhân 26 tuổi bị động kinh vùng thái dương trong trái (hình của PH.Ryvlin-CHU Lyon). Ba thiết đồ phía trên: Màu vàng tương ứng với vùng tăng hoạt động, vùng có màu đỏ kém hoạt động hơn. Ba thiết đồ ở dưới: Màu đỏ tương ứng với vùng hoạt động hơn, màu xanh tương ứng với vùng kém hoạt động. Có hiện tượng giảm chuyển hóa ở phía trong và ngoài thùy thái dương trái (mũi tên).

THĂM KHÁM TÂM LÝ HỌC THẦN KINH HỌC TRONG ĐỘNG KINH

Đại cương về tâm lý thần kinh

Tâm lý học thần kinh (Neuropsychology) là môn học xuất hiện vào thế kỷ XIX, có nhiệm vụ nghiên cứu các chức năng thần kinh cao cấp bao gồm các chức năng nhận thức (ngôn ngữ, trí nhớ...) và mối liên hệ của các chức năng đó với những khu vực khác nhau của não. Dựa trên nghiên cứu bệnh học, đối chiếu tỉ mỉ các chức năng khác nhau của nhận thức với từng khu vực chính xác trên não môn học này giúp hiểu rõ hơn về chức năng của não. Phạm vi áp dụng của tâm lý học thần kinh rất rộng, bao gồm các bệnh lý như tai biến mạch máu não, chấn thương sọ não, các bệnh lý thoái hoá và động kinh.

Cùng với sự phát triển của phẫu thuật điều trị động kinh, kể từ nửa sau thế kỷ XX, tâm lý học thần kinh trở thành một bộ phận quan trọng trong lĩnh vực nghiên cứu và điều trị động kinh. Lúc đầu, trắc nghiệm tâm lý học thần kinh chỉ nhằm mục đích chứng minh tác dụng của phẫu thuật cắt bỏ một phần não không ảnh hưởng đến hành vi của con người. Dần dần, cùng với sự phát

triển của các trung tâm phẫu thuật động kinh, tâm lý học thần kinh đã được định hướng thành một phương pháp, cùng với lâm sàng, nghiên cứu chi tiết các chức năng nhận thức trước và sau khi can thiệp phẫu thuật.

Về phương diện điều trị, trắc nghiệm tâm lý học thần kinh, thực hiện ở một bệnh nhân động kinh đã được điều trị ổn định bằng thuốc giúp biết được khả năng nhận thức hiện tại của bệnh nhân và tiến triển của các thiếu sót do bệnh gây nên. Đây là sự hỗ trợ quý báu trong việc định hướng học tập và việc làm cho bệnh nhân.

Đối với động kinh kháng thuốc có chỉ định điều trị bằng phẫu thuật, trắc nghiệm tâm lý học thần kinh có hai ý nghĩa: Xác định vị trí của ổ động kinh và tiên lượng các thiếu sót về nhận thức sau phẫu thuật. Như vậy trắc nghiệm tâm lý học thần kinh vừa để chẩn đoán vừa để tiên lượng. Trên thực tế, có hay không các rối loạn ngôn ngữ, rối loạn định hướng không gian và trí nhớ sẽ hướng được ổ động kinh nằm bên bán cầu nào, trong khi các triệu chứng thiếu sót sẽ chỉ ra vị trí chính xác hơn của ổ động kinh trong bán cầu đó. Với các trắc nghiệm tâm lý học thần kinh, người ta cũng có thể dự kiến được các ảnh hưởng của phẫu thuật lên chức năng nhận thức. Cuối cùng, trắc nghiệm tâm lý ở các bệnh nhân sắp phẫu thuật điều trị động kinh còn giúp nghiên cứu hoạt động chức năng chung của não. Các trắc nghiệm tâm lý sẽ được thực hiện lại sau phẫu thuật với mục đích đánh giá các thiếu sót của hoạt động chức năng do phẫu thuật gây ra và đề nghị các phương pháp phục hồi chức năng nếu có thể.

Ba yếu tố cần tính đến khi đánh giá tâm lý học thần kinh: 1/*Nguyên nhân*: Đây có phải là một loại động kinh triệu chứng đã xác định được nguyên nhân gây cơn động kinh (u não...), hay là một loại động kinh vô căn không tìm thấy nguyên nhân ? 2/*Khả năng mềm dẻo của não*: Một thể động kinh khởi phát từ nhỏ phái tính đến khả năng não có thể tổ chức lại được hoạt động chức năng (ví dụ: phát triển ngôn ngữ ở bán cầu phải). 3/*Thời điểm đánh giá*: Đánh giá trong cơn, sau cơn (ngay sau cơn động kinh) hoặc giữa các cơn động kinh khi bệnh nhân đang trong trạng thái bình thường có thể thực hiện trắc nghiệm ổn định.

Thăm khám tâm lý thần kinh

Đánh giá tâm lý thần kinh thực hiện trên các mặt như ngôn ngữ, thực dụng, nhận thức và trên các lĩnh vực khác rộng hơn như chức năng điều khiển, chú ý, trí nhớ. Hiệu quả của hoạt động trí tuệ có thể được đo bằng các trắc nghiệm chuẩn như thang điểm đánh giá trí tuệ của Wechsler. Tuy nhiên, phương pháp này chỉ có ích để định hướng nghề nghiệp hoặc học tập khi đã hình thành các thiếu sót hoặc dùng trong các nghiên cứu nhóm. Chúng tôi thường sử dụng một phương pháp năng động hơn qua việc chỉ dựa một phần vào các trắc nghiệm đã được chuẩn hóa để đánh giá thường qui, trong khi đó lại ưu tiên quan sát lâm sàng và áp dụng các nghiệm pháp tức thời và tập trung vào thăm khám sau cơn. Sau đây là trình tự đánh giá các chức năng nhận thức chính và một số trắc nghiệm tâm lý thần kinh.

Ngôn ngữ

Về ngôn ngữ, *biểu đạt tự phát* thu nhận trong ký túc cho phép đánh giá nhiều thông số khác nhau như lượng, chất, sự trôi chảy của lời nói, vẫn điệu, hiện diện các lỗi của từ, cấu trúc ngữ pháp của một bài nói. Các trắc nghiệm cần thiết gồm: *Trắc nghiệm gọi tên các hình ảnh* nằm trong các bộ trắc nghiệm chung hoặc là bộ riêng (ví dụ: Trắc nghiệm gọi tên Boston của Kaplan và cs, 1983; trắc nghiệm BDAE của Goodglass và Kaplan, 1972), cho phép xác định các dấu hiệu thất ngôn như rối loạn phát âm hoặc các rối loạn biểu đạt ngôn ngữ. Các dấu hiệu này đôi khi nói lên có tổn thương bán cầu não trái (tuy nhiên cần lưu ý hiện tượng tổ chức lại hoạt động chức năng của bán cầu, đã nêu ở trên). Rối loạn âm vị và ngữ nghĩa thường nói lên có tổn thương ở khu vực phía sau của bán cầu (ví dụ xơ hoá hồi hải mã trái). Một nghiệm pháp khác là trắc nghiệm đánh giá *trôi chảy của lời nói* được thực hiện qua hai trắc nghiệm: Trắc nghiệm đánh giá ngữ nghĩa trong đó yêu cầu bệnh nhân nói ra tên các con vật trong một khoảng thời gian nhất định (thường là 2 phút) và trắc nghiệm đánh giá *âm vị* trong đó yêu cầu bệnh nhân nêu càng nhiều từ càng tốt trong các nhóm ngữ pháp khác nhau bắt đầu bằng một chữ hay được dùng trong ngôn ngữ của bệnh nhân (ví dụ: trong tiếng Pháp là chữ P, trong tiếng Anh là chữ F, A hoặc S). Trắc nghiệm đánh giá sự trôi chảy về ngữ nghĩa sẽ cho phép phát hiện rối loạn khả năng tái hiện ngôn ngữ do thiếu sót khả năng tiếp cận với vốn từ vựng hoặc rối loạn ngữ nghĩa thực sự trong trường hợp nặng (Pegna và cs, 1998). Nghiên cứu sự trôi chảy trong nói và viết không những giúp phát hiện các biểu hiện trực trắc của ngôn ngữ mà còn cho phép đánh giá sự mềm dẻo về mặt tinh thần và chiếm một vị trí quan trọng trong việc đánh giá các chức năng điều hành (Helmstaedter và cs, 1996).

Thăm khám *khả năng hiểu lời* thường ít được nghiên cứu sâu. Tuy nhiên, chúng ta cần tìm các rối loạn giải mã - một vấn đề rất quan trọng trong một số bệnh lý ở trẻ em (hội chứng Landau-Kleffner). Các rối loạn khác hay gặp hơn có thể phát hiện được thông qua các nghiệm pháp *xác định đồ vật hoặc hình ảnh* trong phòng (ví dụ: Chỉ cho tôi cái cốc, cái ghế...) và nghiệm pháp *thực hiện các lệnh đơn giản và/hoặc phức tạp*.

Ngôn ngữ viết là một phần quan trọng của chức năng ngôn ngữ. Thoái triển của ngôn ngữ viết thường đồng nghĩa với thất ngôn. Các trắc nghiệm kiểm tra khả năng viết bao gồm các thông tin về bản thân (tên, họ, địa chỉ), các câu tự phát, chép chính tả và chép lại văn bản. Kiểm tra khả năng tạo từ cho phép xác định sự hiện diện của các rối loạn viết do rối loạn chữ hoặc rối loạn nghĩa (loạn viết nông hoặc sâu) làm nghĩ tới thất ngôn. Ngược lại, viết chữ xấu hoặc viết từ không thể nhận dạng được trong khi vẫn đánh vẫn được bình thường sẽ hướng tới chứng loạn viết đơn thuần do tổn thương thuỷ đinh trái. Sự phân ly này còn gặp trong khi đọc. Các rối loạn có nguồn gốc *trung ương* thường xuất hiện trong khuôn khổ thất ngôn kết hợp với những khó khăn khi đọc, viết do khả năng đọc hiểu kém. Các rối loạn được gọi là *ngoại vi* gây loạn đọc đơn thuần (hoặc mù đọc do mất nhận thức) nói lên tổn thương thuỷ chẩm trái. Qua đây, chúng ta hiểu được tầm quan trọng của việc phân tích mức độ rối loạn

ngôn ngữ vì nó liên quan đến các cơ chế và vị trí tổn thương khác nhau trong bán cầu. Trong điều trị động kinh bằng phẫu thuật người ta đã gặp các trường hợp loạn viết đơn thuần (Schomer và cs, 1998).

Khả năng sử dụng động tác

Khả năng sử dụng động tác thường hay được thăm khám là các hành động theo lệnh và/hoặc bắt chước. Rối loạn các động tác này xảy ra không do rối loạn vận động hoặc cảm giác. Kiểm tra khả năng sử dụng đồ vật (thực dụng ý niêm): Yêu cầu bệnh nhân sử dụng các đồ vật thông thường hàng ngày bằng các động tác khác nhau (biểu diễn các động tác sử dụng đồ vật, các động tác có hoặc không mang tính biểu tượng). Thất dụng ý niêm hoặc thất dụng ý niêm-vận động thường đi kèm các rối loạn ngôn ngữ (thất ngôn Wernicke) gặp trong các tổn thương vùng thái dương-dimples trái. Có thể gặp các rối loạn này trong các thể động kinh có rối loạn nặng khả năng sử dụng đồ vật. Một rối loạn khác có thể gặp là thất dụng xây dựng (vẽ một hình lập phương hoặc một ngôi nhà theo không gian ba chiều). Loại rối loạn này rất khó xác định và gây nhiều tranh cãi vì phụ thuộc nhiều vào trình độ văn hóa-xã hội và khả năng học tập. Tuy nhiên, nếu vượt qua được các trở ngại này, rối loạn thất dụng có thể gợi ý một tổn thương vùng đimples trái còn trong trường hợp rối loạn khả năng sắp xếp trong không gian khi không có hình vẽ mẫu thì thường do tổn thương thùy đimples phải. Một loại thất dụng khác cũng gợi ý tới một tổn thương thùy đimples phải là thất dụng mặc quần áo, việc xác định loại thất dụng này rất dễ thực hiện.

Khả năng nhận thức

Các khả năng nhận thức liên quan đến việc xác định các kích thích trong môi trường qua hệ thống thị giác, thính giác. Nhận thức thị giác được kiểm tra bằng các trắc nghiệm chuẩn như VSOP (Warrington & James, 1991) hoặc là BORB (Riddoch & Humphrey, 1993). Các trắc nghiệm này kiểm tra khả năng tri giác (phân biệt dấu gạch chéo giữa các điểm) và khả năng liên hợp (nhận biết đồ vật và các con vật). Rối loạn các khả năng này có thể là dấu hiệu của một tổn thương vùng chẩm trái hoặc phải. Một tổn thương (hoặc một ổ động kinh) vùng chẩm trái thường kết hợp với mất nhận thức màu sắc (do tổn thương hồi luối), trong khi nếu tổn thương nằm bên phải có thể gây rối loạn mất khả năng nhận diện. Nhận thức thính giác (hiếm khi được kiểm tra) bị rối loạn do các tổn thương mặt trong thùy thái dương trái hoặc cả hai bên và liên quan đến khả năng nhận ra các âm thanh quen thuộc và/hoặc ngôn ngữ (diếc lời) mà không có biểu hiện rõ trên diện thế khêu gợi thính giác. Hội chứng động kinh hay gây mất nhận thức thính giác nhất là hội chứng Landau - Kleffner xảy ra ở trẻ nhỏ. Kiểm tra khả năng nhận thức không gian có hai điểm quan trọng cần lưu ý: Thứ nhất là mất khả năng đổi chiều vị trí trong không gian, bệnh nhân không thể tìm lại được đường đi trong một khu vực quen thuộc và không thể đổi chiều trên bản đồ được. Điểm cần lưu ý thứ hai là mất khả năng nhận thức không gian bên trái gọi ý một tổn thương thùy đimples và hiếm hơn là

tổn thương thuỷ thai dương phải. Các nghiệm pháp rất đơn giản như gạch ngang các đường kẻ cho phép phát hiện mất nhận thức một nửa người mà không bỏ qua hành vi của chủ thể tập trung chú ý vào khu vực bên trái cơ thể.

Các chức năng diệu hành

Tập hợp các rối loạn nhận thức gặp ở những bệnh nhân bị tổn thương thuỷ trán làm cho các thầy thuốc lâm sàng phải sử dụng thuật ngữ “hội chứng thuỷ trán” để chỉ toàn bộ các triệu chứng. Tuy nhiên, đặc điểm chung của các rối loạn này không phải lúc nào cũng xác định được rõ ràng. Vì lý do này thuật ngữ “hội chứng thuỷ trán” dựa trên giải phẫu, đã được thay thế bằng thuật ngữ “hội chứng rối loạn chức năng diệu hành”. Thuật ngữ này còn tránh được sự nhầm lẫn giữa hoạt động chức năng và cấu trúc giải phẫu.

Các triệu chứng khác nhau với một số điểm giống nhau có thể tạo nên một mô hình rối loạn trong một số trắc nghiệm thần kinh tâm lý (Kimbberg và cs, 1997). Những bệnh nhân bị động kinh thuỷ trán thường thấy biểu hiện cùng một loại rối loạn, điều này giúp phân biệt họ với những bệnh nhân động kinh thái dương. Cũng như vậy, các trắc nghiệm kiểm tra khả năng úc chế hoặc khả năng mềm dẻo tâm thần như trắc nghiệm Winconsin Card Sorting, trắc nghiệm tạo đường kẻ hoặc trắc nghiệm Stroop đã phát hiện có các rối loạn tiêm ẩn ở nhóm bệnh nhân động kinh thái dương (Helmstaedter và cs, 1996). Các khả năng lập trình, phối hợp vận động được kiểm tra trong trắc nghiệm *học tập chuỗi các động tác theo trình tự của Luria* (ví dụ: Nắm bàn tay- xoè bàn tay – nghiêng bàn tay) hoặc thay đổi động tác của hai bàn tay (thay đổi: Bàn tay trái nắm lại – bàn tay phải xoè ra và ngược lại) thường hay bị rối loạn trong động kinh thuỷ trán. Tuy nhiên, các trắc nghiệm này không có giá trị xác định bán cầu tổn thương (bên trái hoặc bên phải). Độ nhạy của nghiệm pháp kiểm tra sự trôi chảy của lời nói và sự trôi chảy của ngữ nghĩa (trắc nghiệm 5 từ của Ruff và Regard, 1994) đối với các tổn thương bên trái và bên phải đã được nói đến nhưng vẫn còn gây tranh cãi.

Cần nhấn mạnh là có nhiều yếu tố khác làm sai lệch trắc nghiệm kiểm tra chức năng diệu hành, nhất là các rối loạn chú ý. Đây có thể là nguồn gốc dẫn đến nhiều trắc nghiệm ít hiệu quả.

Trí nhớ

Phần lớn bệnh nhân bị động kinh có nguồn gốc thuỷ thai dương đều có biểu hiện rối loạn trí nhớ (Bennett, 1992; Hermann, 1997; Blake, 2000). Các rối loạn này có thể là hậu quả thứ phát như là do dùng thuốc hoặc do các rối loạn khí sắc (Rausch, 1997). Nguyên nhân hay gặp nhất của rối loạn trí nhớ trong động kinh thái dương là do xơ hoá hồi hải mã (Falconer, 1964; Dam, 1980; Saukkonen, 1994). Đây là cấu trúc đóng vai trò tiên quyết trong trí nhớ (Zola-Morgan & Squire, 1993). Miller và cs (1993) đã chứng minh rằng rối loạn khả năng duy trì thông tin trong một thời gian dài chỉ thấy trong trường hợp xơ hoá hồi hải mã.

Có nhiều trắc nghiệm đánh giá trí nhớ. Trong số này nghiệm pháp nhớ 15 từ của Rey và các trắc nghiệm phụ về lời nói trong thang trí nhớ của Weschler (WMS) hay được sử dụng nhất trong lĩnh vực lời nói. Trong lĩnh vực thị giác hình học, các trắc nghiệm phụ về thị giác trong WMS cũng như là trắc nghiệm kiểm tra các hình phức tạp của Rey thường được sử dụng. Một trắc nghiệm khác giống như trắc nghiệm nhớ 15 từ là học 15 hình vẽ hình học khác nhau do Rey tạo ra. Trắc nghiệm này có ưu điểm là dễ thực hiện hơn so với trắc nghiệm lời và giúp so sánh tốt hơn về tính toàn vẹn của các cấu trúc thuộc thuỷ thai dương bên trái và phải (Jones-Gotman, 1997; Pegna và cs, 2002). Ở những bệnh nhân này, rối loạn chức năng được đặc trưng bằng mất trí nhớ dài hạn. Loại mất trí nhớ này có thể thấy được khi sử dụng các thông tin đã học một thời gian dài trước đó.

Định khu các chức năng nhận thức

Thăm khám tâm lý học thần kinh để chuẩn bị cho phẫu thuật điều trị động kinh ở những bệnh nhân kháng thuốc có hai mục đích là xác định vị trí của các ổ động kinh và cung cấp tiên lượng về các rối loạn nhận thức sau phẫu thuật.

Như đã mô tả ở trên, các rối loạn nhận thức có thể liên quan đến cả các yếu tố khác như dùng thuốc, tổn thương các cấu trúc giải phẫu, tần số cơn động kinh... cho nên cần phân biệt những yếu tố này trong một nhóm các triệu chứng tâm lý thần kinh đặc hiệu (gắn với một ổ động kinh).

Chính vì vậy, thăm khám tâm lý học thần kinh trong phẫu thuật chỉ có thể thực hiện trong giai đoạn giữa các cơn. Để xác định vị trí của ổ động kinh và tiên lượng sau phẫu thuật, bệnh nhân còn cần được đánh giá ở giai đoạn sau cơn. Người ta nhận thấy khả năng xác định bán cầu có ổ động kinh bằng các trắc nghiệm tâm lý học thần kinh đã được cải thiện đáng kể từ khi sử dụng bảng triệu chứng sau cơn (Andrewes và cs, 1990; Helmstaedter và cs, 1994; Pegna và cs, 1998). Mặt khác, rối loạn nhận thức gặp trong trạng thái sau cơn thường gắn với tổn thương sau phẫu thuật. Điều này có thể giải thích được tại sao trong giai đoạn sau cơn có sự bất hoạt của một khu vực não (khu vực này sẽ bị cắt bỏ).

Để xác định bán cầu ưu thế đối với ngôn ngữ, các trắc nghiệm về thính giác và thị giác để xác định bán cầu phụ trách ngôn ngữ cũng nằm trong các trắc nghiệm tâm lý học thần kinh cần làm trước mổ. Khi nghỉ ngơi, cần gây ức chế hoạt động của một bán cầu bằng tiêm muối amytal vào động mạch cảnh trong do các nhà điện quang thần kinh thực hiện (nghiệm pháp Wada) và cùng lúc đó kiểm tra xem có biểu hiện của rối loạn ngôn ngữ hay không. Gần đây, người ta nghiên cứu sự hoạt hoá của não khi thực hiện một nhiệm vụ ngôn ngữ nhờ phương pháp công hưởng từ chức năng nhằm xác định vùng ngôn ngữ (Seghier và cs, 2004). Để chẩn đoán mất trí nhớ sau phẫu thuật cắt thuỷ thai dương cần áp dụng nghiệm pháp Wada “siêu chọn lọc” (bắt hoạt hồi hải mã bằng cách tiêm amytal natri vào động mạch mạc trước) để xác định. Bệnh nhân sẽ tiếp tục được kiểm tra trí nhớ để loại trừ mất trí nhớ toàn bộ thoảng qua.

Kết luận

Dánh giá các chức năng nhận thức ở bệnh nhân động kinh bằng trắc nghiệm tâm lý học thần kinh đã và còn tiếp tục mang đến nhiều thông tin về mối liên hệ giữa hành vi và hoạt động chức năng của não. Việc kết hợp thăm khám tâm lý học thần kinh với các kỹ thuật thăm dò hình ảnh hiện đại (fMRI, PET, SPECT) cung cấp một công cụ rất hữu ích để định khu ổ động kinh. Trong trường hợp thiếu các kỹ thuật hiện đại, vai trò của tâm lý học thần kinh lại càng quan trọng hơn trong tiến trình chẩn đoán. Về phương diện điều trị, dù là phẫu thuật hay điều trị nội khoa, thăm khám kỹ tâm lý học thần kinh luôn là biện pháp duy nhất để tiên lượng chức năng nhận thức của bệnh nhân. Trong tương lai, cần cố gắng xây dựng các trắc nghiệm tâm lý học thần kinh để theo dõi chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau khi điều trị phẫu thuật hoặc điều trị nội khoa. Tuy nhiên, đây là lĩnh vực còn ít được quan tâm nên cần phải tạo nên các công cụ đáng tin cậy (bộ câu hỏi, thang điểm đánh giá...) cho phép định nghĩa một cách rõ ràng và đánh giá chính xác các thông số về chất lượng cuộc sống.

CÁC XÉT NGHIỆM KHÁC

Bên cạnh các thăm dò có tính chất chuyên khoa ứng dụng trong nghiên cứu động kinh nêu ở trên, các xét nghiệm thường qui như huyết học, sinh hóa, tế bào học, các xét nghiệm di truyền học... là những thông tin không thể thiếu trong một bản bệnh án của bệnh nhân động kinh. Ngoài ra, điện não từ học (magneto-electroencephalography: Đo hoạt động từ tính của các hoạt động điện não) đang được triển khai với hy vọng sẽ giúp cho việc định khu chức năng ổ động kinh ngày càng chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Trong nước

1. Lê Quang Cường, Pierre Jallon (2003). Điện não đồ làm sàng. NXB Y học: 11-49, 157-214.

Ngoài nước

2. A EEG Guidelines Comitee (1994). Guideline one: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography J.Clin. Neurophysiol, 11: 4-5
3. A EEG Guidelines Comitee (1994). Guideline Eight: Guidelines for writing EEG Reports Journal of Clinical Neurophysiology. Raven Press Ltd New York 1(1): 37-39.

4. Aicardi J (1985). Early myoclonic encephalopathy. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence., J. Roger, C.Dravet, M.Bureau, F.E Dreifus and Wolf, pp. 12-21. London: Libbey
5. Beaumanoir A (1976). Les epilepsies infantiles. Problemes de Diagnostic et de Traitement. Base l'Edition "Roche".
6. Blume W.T & Kaibara M (1999). Atlas of pediatric Electroencephalography. Second edition. Lippincott-Raven.
7. Bougousslavsky J, Leger JM, Mas JL (2000). Interpretation des examens complementaires en neurologie. Doin. pp: 23-38.
8. Brenner R.P (2002). Is it status. Epilepsia, 43 (suppl,3): 103-113. Blackwell Publishing, Inc.
9. Commision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposed revisions of clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22: 480-501
10. Commision on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for calssification of epilepsie and epileptic syndromes. Epilepsia,30: 389-399.
11. Creutzfeldt O; Houchin J (1974). Neuronal basis of EEG waves. In: Hand book of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, vol.2, PartC, Ed, inchief, A. Remond. Amsterdam-Elsevier: 5-55.
12. Dunand A-C; Jallon.P (2002). Les activites paroxystiques pseudo-periodique en electroencephalographie. Neurophysiol Clin; 32: 2-37.
13. Forsgren L, Bucht G, Erikssons et al (1996). Incidence and clinical unprovoked seizures adults; aprospective population based study. Epilepsia; 37(3): 224-229.
14. Fowler A.J, Binnie C.D (2000). Uses and Abuses of the EEG in Epilepsy. Epilepsia, 41 (Suppl,3): S10-S18. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
15. Gastaut H (1983). Classification of status epilepticus. In: Delgado-Escusta AV, Waster Iain CG, Treiman DM et al (eds). Status Epilepticus (Advances in neurology, vol 34). Raven Press, New York, 83-92.
16. Gastaut H; Gastaut GL (1980). Les activites EEG spontanees. Encycl Med Chir Neurorogie, Paris, 17031 A 20..
17. Gastaut H (Ed): Handbook of electroencephalography and Clinl Neurophysiol. Amster, Elser. Vol 13: 65-104.
18. Jallon P (1994). Electroencephalogram and Epilepsy. Eur Neurol 34 (suppl 1): 18-23
19. Maton B; Bureau M (1995). Figures paroxystiques sans signification epileptique. Revue Epilepsie n1 (7). Edt Jonh Libbey. Eurotext. Mars pp: 3-112.
20. Mauguiere F, Ryvlin P (1996). Neuro-imagerie morphologique et fonctionnelle des epilepsies partielles chirurgicales de l'adulte. Rev Neurol, 152: 501-516.
21. Niedermayer E (1999). Abnormal EEG patterns: Epileptic and Paroxysmal. In: Electroencephalography. Basic principles, Clinical applications, and Related.

22. Niedermeyer E (1999). The Normal EEG of the Waking Adult. In: *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Ed in chief Niedermeyer E & Lopes Da Silva F. Fourth edition. Williams & Wilkins pp: 149-73.
23. Nowack W.J, Walczak S, Janati A.(2002). Clinical Correlate of EEG Rhythmicity. *Journal of Clinical Neurophysiology* 19 (1): 32-36, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
24. Panayiotopoulos C, Chroni E, Daskalopoulos C, Baker, Rowlinson S, Walsh P (1992). Typical absence seizures in adults: clinical, EEG, video EEG findings and diagnostic/syndromic considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*; 55:1002-1008.
25. Regis H (1980). Technique de l'electroencephalographie. *Encycl Med Chir Neurologie*, Paris 17031 A 15.
26. Samson Dollfus D (1998). *Electroencephalographie de l'enfant*. Masson,.
27. Sharbrough F.W (1999). Nonspecific Abnormal EEG patterns. In *Electroencephalography. Basic principles, Clinical applications, and Related*.
28. Shovron s (1994). Definition, classification and frequency of status epilepticus. In: Shovron S. *Status epilepticus, its clinical featureg and treatement in children and adults*. Cambridge University Pres, Cambridge 21-30.
29. Speckmann E.J and Elger C.E (1999). Introduction to the Neurophysiological Basis of the EEG and DC Potentials. In: *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Ed in chief Niedermeyer E & Lopes Da Silva Fourth edition. Williams & Wilkins pp: 15-27.
30. Thomas P, Arzimanoglou A (2000). *Epilepsie*. MASSON 2e edition pp: 27-63.
31. Thomas P Beaumanour A, Genton P, Dolisi C, Chatel M (1992). "De novo" absence status of late onset. Raport of II cases. *Neurology*, 42: 104-110.
32. Vespignani H. *L'EEG De la technique a la Clinique*. Document Tegretol. Novartis. Pp: 12-3.
33. Wauquier A (1999). EEG and Neuropharmacology. In: *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. Ed in chief Niedermeyer E & Lopes.
34. Wieser HG (1994). PET and SPECT in epilepsy. *Eur Neurol*, 34 suppl 1: 58-62.

Chương V. **Phân loại và chẩn đoán động kinh**

A. PHÂN LOẠI ĐỘNG KINH THEO CƠN

Cơn động kinh do hoạt động kịch phát, đồng bộ, bất thường, quá mức của một quần thể các tế bào thần kinh vỏ não gây ra và biểu hiện trên lâm sàng bằng các dấu hiệu vận động, cảm giác, giác quan hoặc tâm thần.

Động kinh là một quá trình bệnh lý mạn tính đặc trưng bằng sự xuất hiện của ít nhất hai cơn động kinh cách nhau trên 24 giờ, không liên quan đến bất cứ một tổn thương cấp tính hay rối loạn chuyển hóa nào. Như vậy, các cơn động kinh liên quan đến một tổn thương não cấp tính do rối loạn tạm thời chức năng của não được xếp vào cơn *động kinh triệu chứng* chứ không phải động kinh. Một điểm nữa cần lưu ý là mặc dù điện não đồ đóng vai trò khá quan trọng trong quá trình chẩn đoán và điều trị động kinh, nhưng động kinh chỉ được chẩn đoán xác định khi có biểu hiện cơn trên lâm sàng. Hay nói một cách khác, chẩn đoán động kinh không chỉ đơn thuần dựa trên các dấu hiệu điện não.

Với mục đích ngày càng nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị bệnh nhân động kinh, nhiều tác giả đã đề xuất nhiều cách phân loại khác nhau. Cho đến hiện nay, hai cách phân loại chính đang được Liên hội Quốc tế Chống động kinh thống nhất áp dụng đó là Phân loại cơn động kinh (1981) và Phân loại Hội chứng động kinh (1989). Trong khi Phân loại theo cơn cho phép người thầy thuốc chẩn đoán nhanh chóng của cơn động kinh thì Phân loại Hội chứng động kinh, tuy cần nhiều thời gian hơn, lại cho phép tiếp cận tốt hơn căn nguyên gây động kinh, qua đó giúp việc điều trị và tiên lượng được chính xác hơn.

BẢNG PHÂN LOẠI CƠN ĐỘNG KINH

Phân loại cơn động kinh dựa trên hai chỉ tiêu: Triệu chứng lâm sàng của cơn động kinh và hình ảnh điện não đồ (bảng 5.1). Về tổng thể, bảng phân loại này gồm ba nhóm chính: Cơn động kinh toàn bộ, cơn động kinh cục bộ và cơn động kinh không phân loại. Bảng phân loại này giúp sử dụng chính xác thuật ngữ về cơn động kinh, tránh nhầm lẫn các loại cơn có triệu chứng lâm sàng giống nhau và tránh các thuật ngữ không chính xác về bản chất của cơn như cơn “tâm thần vận động” v.v.

Bảng 5.1. Phân loại quốc tế các cơn động kinh (1981).

Các cơn động kinh toàn bộ

- Các cơn vắng ý thức
 - + Điển hình
 - + Không điển hình.
- Các cơn giật cơ.
- Các cơn co giật.
- Các cơn tăng trương lực.
- Các cơn tăng trương lực-co giật
- Các cơn mất trương lực.

Các cơn động kinh cục bộ

- Các cơn động kinh cục bộ đơn giản với những dấu hiệu:
 - + Vận động
 - + Cảm giác thân thể hoặc giác quan
 - + Thực vật
 - + Tâm thần.
- Các cơn động kinh cục bộ phức tạp
 - + Khởi đầu cục bộ đơn giản tiếp theo là những rối loạn về ý thức và/hoặc các động tác tự động.
 - + Rối loạn ý thức ngay lúc bắt đầu có cơn, có hoặc không có động tác tự động kèm theo.
- Các cơn động kinh cục bộ toàn bộ hoá thứ phát
 - + Các cơn động kinh cục bộ đơn giản toàn bộ hóa thứ phát
 - + Các cơn cục bộ phức tạp toàn bộ hóa thứ phát
 - + Các cơn cục bộ đơn giản tiến triển thành các cơn động kinh cục bộ phức tạp sau đó toàn bộ hóa thứ phát.

Các cơn động kinh không phân loại

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ ĐIỆN NÃO ĐỒ CỦA CÁC CƠN ĐỘNG KINH TOÀN BỘ

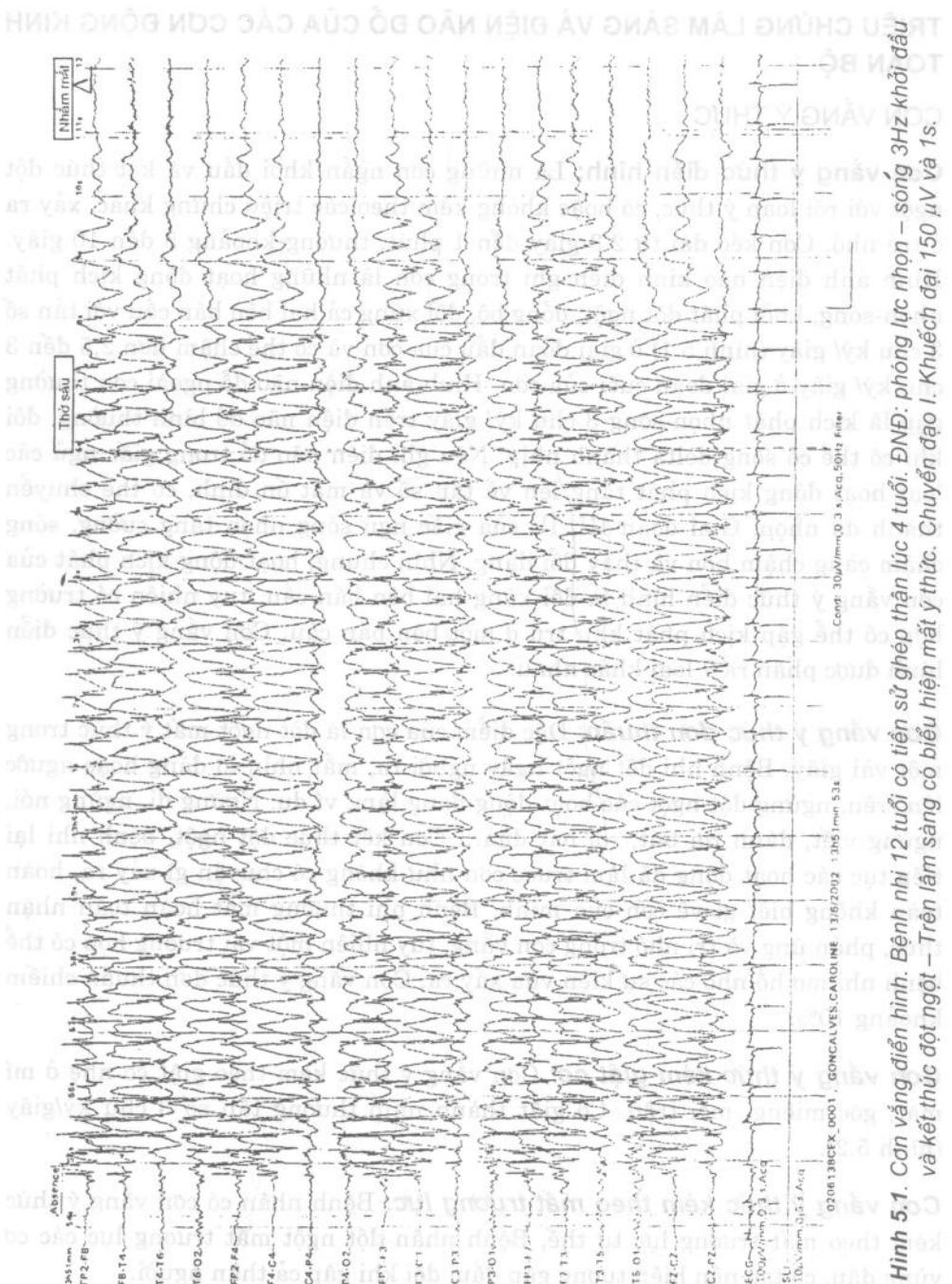
CƠN VẮNG Ý THỨC

Cơn vắng ý thức điển hình: Là những cơn ngắn khởi đầu và kết thúc đột ngột với rối loạn ý thức, có hoặc không kèm theo các triệu chứng khác, xảy ra ở trẻ nhỏ. Cơn kéo dài từ 2,3 giây đến 1 phút, thường khoảng 5 đến 10 giây. Hình ảnh điện não kinh điển ghi trong cơn là những hoạt động kịch phát nhọn-sóng, khởi phát đột ngột, đồng bộ, đối xứng cả hai bên bán cầu với tần số 3 chu kỳ/ giây (hình.5.1) ở giai đoạn đầu của cơn và có thể chậm hơn 2,5 đến 3 chu kỳ/ giây ở giai đoạn cuối của cơn. Hình ảnh điện não đồ ngoài cơn thường gặp là kịch phát nhọn-sóng 3 chu kỳ/ giây trên điện não đồ bình thường, đôi khi có thể có sóng delta thành nhịp. Nếu ghi điện não đồ trong giấc ngủ các loạt hoạt động kịch phát tăng lên về tần số và mất ổn định, có thể chuyển thành đa nhọn. Giai đoạn III, IV của giấc ngủ sóng nhọn tăng cường, sóng chậm càng chậm hơn và thay đổi dạng. Nhìn chung, hoạt động kịch phát của cơn vắng ý thức điển hình là đối xứng hai bên bán cầu, tuy nhiên có trường hợp có thể gặp kịch phát khu trú ở một bên bán cầu. Cơn vắng ý thức điển hình được phân ra 7 loại khác nhau:

Cơn vắng ý thức đơn thuần: Đặc điểm của cơn là đột ngột mất ý thức trong một vài giây. Bệnh nhi đột ngột ngây người ra, mắt nhìn lơ đãng hoặc ngược lên trên, ngừng đột ngột các hoạt động đang làm, ví dụ: Ngừng đi, ngừng nói, ngừng viết, đánh rơi bút, rơi bát đũa... Cơn kết thúc đột ngột, bệnh nhi lại tiếp tục các hoạt động đã làm trước cơn như không có chuyện gì xảy ra, hoàn toàn không biết gì về cơn của mình. Bệnh nhi thường mất hoàn toàn nhận thức, phản ứng và trí nhớ trong cơn vắng, tuy nhiên một vài trường hợp có thể bệnh nhi mơ hồ nhớ các sự kiện vừa xảy ra. Cơn vắng ý thức đơn thuần chiếm khoảng 10%.

Cơn vắng ý thức kèm giật cơ: Cơn vắng ý thức kèm theo giật cơ nhẹ ở mí mắt, góc miệng, môi trên. Co giật thành nhịp thường tần số 3 chu kỳ/giây (hình 5.2).

Cơn vắng ý thức kèm theo mất trương lực: Bệnh nhân có cơn vắng ý thức kèm theo mất trương lực tư thế, Bệnh nhân đột ngột mất trương lực các cơ vùng đầu, cổ tạo nên hiện tượng gập đầu, đôi khi gập cả thân người.



Cơn vắng ý thức kèm tăng trương lực cơ: Tăng trương lực cơ thể ở cả cơ gấp và cơ duỗi, đối xứng hoặc không đối xứng hai bên, có thể gây ra đảo ngược nhẫn cầu hoặc kéo theo cả ngửa đầu và uốn người ra phía sau.

Cơn vắng ý thức kèm động tác tự động: Hay gặp ở cơn vắng ý thức kéo dài trên 30 giây. Bệnh nhân thường mất ý thức kèm theo một số động tác tự động như chép miệng, nuốt nước bọt, gãi hoặc nói một số lời nói tự động...

Cơn vắng ý thức kèm các dấu hiệu thực vật: Bệnh nhân có mất ý thức kèm theo giãn đồng tử, rối loạn nhịp thở, nhịp tim nhanh, daí dầm, tăng tiết nước bọt, rối loạn vận mạch.

Cơn vắng ý thức phổi hợp: Bệnh nhân có cơn vắng ý thức phổi hợp với một số dạng đã mô tả trên.

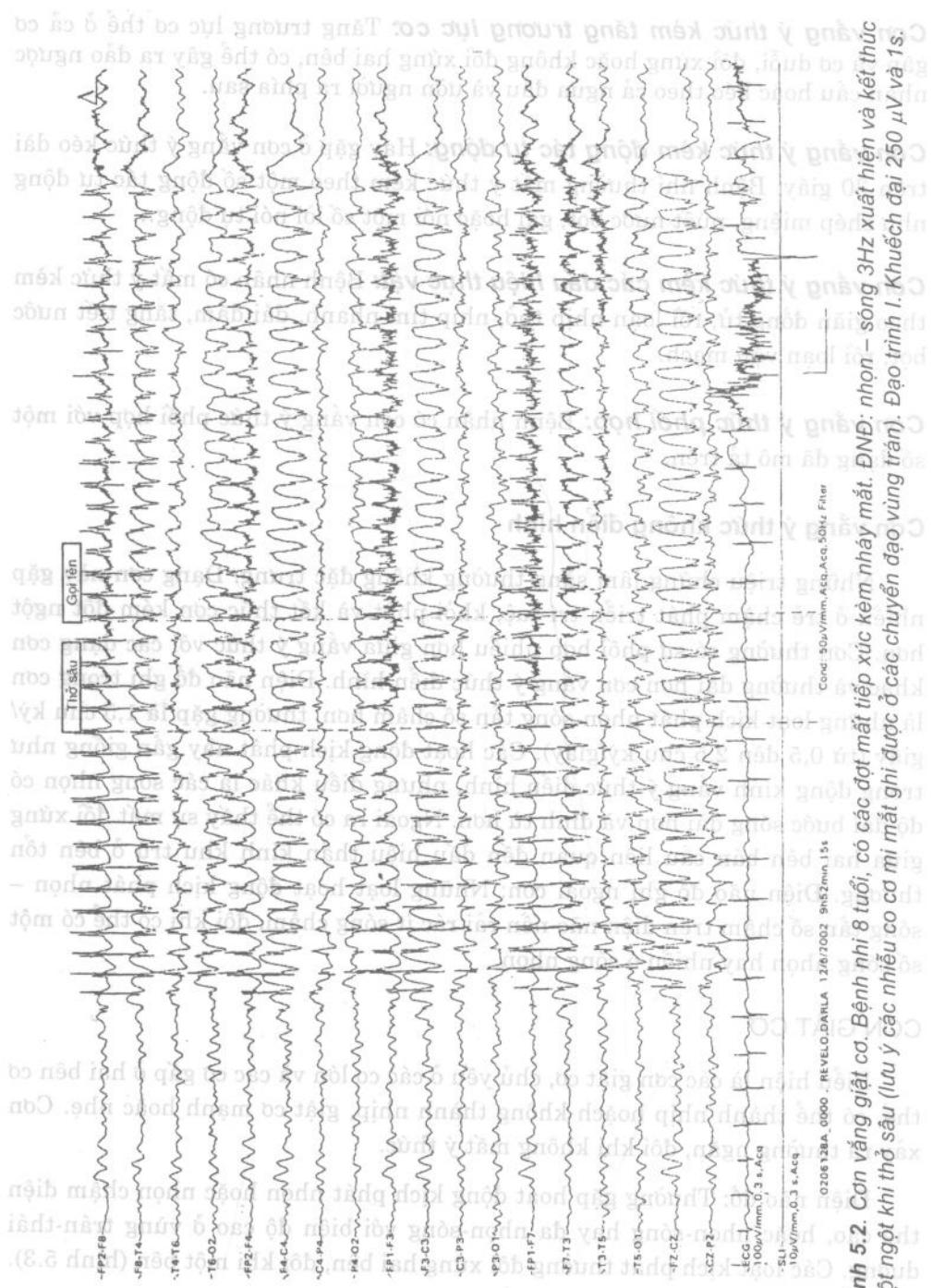
Cơn vắng ý thức không điển hình

Những triệu chứng lâm sàng thường không đặc trưng. Dạng cơn này gặp nhiều ở trẻ chậm phát triển trí tuệ, khởi phát và kết thúc cơn kẽm đột ngột hơn. Cơn thường có sự phổi hợp nhiều hơn giữa vắng ý thức với các dạng cơn khác và thường dài hơn cơn vắng ý thức điển hình. Điện não đồ ghi trong cơn là những loạt kịch phát nhọn-sóng tần số chậm hơn, thường gấp là 1,5 chu kỳ/giây (từ 0,5 đến 2,5 chu kỳ/giây). Các hoạt động kịch phát này gần giống như trong động kinh vắng ý thức điển hình, nhưng điều khác là các sóng nhọn có độ dài bước sóng dài hơn và đỉnh tù hơn. Ngoài ra có thể thấy sự mất đối xứng giữa hai bên bán cầu liên quan đến dấu hiệu thần kinh khu trú ở bên tổn thương. Điện não đồ ngoài cơn: Những loạt hoạt động kịch phát nhọn – sóng tần số chậm trên điện não nền rải rác ít sóng chậm, đôi khi có thể có một số sóng nhọn hay nhiều ổ sóng nhọn.

CƠN GIẬT CƠ

Biểu hiện là các cơn giật cơ, chủ yếu ở các cơ lớn và các cơ gấp ở hai bên cơ thể, có thể thành nhịp hoặc không thành nhịp, giật cơ mạnh hoặc nhẹ. Cơn xảy ra thường ngắn, đôi khi không mất ý thức.

Điện não đồ: Thường gặp hoạt động kịch phát nhọn hoặc nhọn chậm điện thế cao, hoặc nhọn-sóng hay đa nhọn-sóng với biên độ cao ở vùng trán-thái dương. Các loạt kịch phát thường đối xứng hai bên, đôi khi một bên (hình 5.3).



Hình 5.2. Cơn vãng giật ca. Bệnh nhi 8 tuổi, có các đợt mất tiếp xúc kèm nháy mắt. ĐND: nhọn – sóng 3Hz xuất hiện và kết thúc đột ngột khi thở sâu (lưu ý các nhiễu co cơ mi mắt ghi được ở các chuyền đạo vùng trán). Đạo trình I. Khuếch đại 250 μ V và 1s.

CƠN CO GIẬT

Các cơn co giật thường xuất hiện chủ yếu ở những trẻ nhỏ, đôi khi trong bệnh cảnh sốt cao co giật. Các cơn giật này thường xuất hiện dưới dạng các động tác giật cả hai bên đôi khi không đối xứng. Tần số các cơn giật này giảm dần, thời gian giật không cố định, kèm theo có biến đổi ý thức, ý thức mù mờ sau cơn. Trên điện não xuất hiện phóng lực ít nhiều đột ngột dưới dạng các nhọn hoặc đa nhọn-sóng.

CƠN TĂNG TRƯỞNG LỰC

Cơn tăng trưởng lực cơ biểu hiện trên lâm sàng bằng co cứng liên tục các cơ hai bên cơ thể, khởi đầu có thể đột ngột hoặc từ từ. Cơn kéo dài từ 10 giây cho đến 1 phút, thường kết hợp với rối loạn ý thức và rối loạn thần kinh thực vật. Các cơ hay bị xâm phạm là các cơ trực hai bên thân thể, cơ cổ, cơ mặt, cơ nhai, các cơ ở tay, chân.

Điện não đồ ghi ngoài cơn có biểu hiện bằng các phức hợp nhọn-sóng chậm lan tỏa hai bên bán cầu, thường gặp trong giai đoạn không động mắt (Non REM) của giấc ngủ, đôi khi có thể gấp gai hoặc sóng nhọn khu trú một hoặc nhiều ổ trên bản ghi.

Điện não đồ ghi trong cơn có thể gặp một vài thể sau:

- Thường gặp là hoạt động kích phát, hoạt động nhanh tần số 15 đến 23 chu kỳ/giây toàn bộ hai bên bán cầu, lúc ban đầu biên độ thấp sau tăng dần đến 50 – 100 μ V. Các hoạt động kích phát thường ưu thế ở các kênh vùng trước.
- Loạt kịch phát nhọn 10 chu kỳ/giây biên độ cao ngay từ đầu lan tỏa hai bên bán cầu.
- Với cơn co cứng kèm theo rối loạn thần kinh thực vật được biểu hiện bằng hoạt động kịch phát sóng nhọn 15 đến 25 chu kỳ/giây biên độ cao hai bên bán cầu trong giai đoạn co cứng và rải rác nhọn-chậm trong rối loạn thần kinh thực vật.

Các biến đổi điện não của cơ co cứng thường gặp trong giai đoạn 1 và 2 của giấc ngủ không động mắt (Non REM), rất ít khi xảy ra ở giai đoạn động mắt (REM).

CƠN TĂNG TRƯƠNG LỰC-CO GIẬT (ĐỘNG KINH CƠN LỚN)

Động kinh cơn lớn có thể xảy ra đột ngột ở bất kỳ chỗ nào, thời gian nào, hoàn cảnh nào và kèm theo mất ý thức hoàn toàn. Động kinh cơn lớn được đặc trưng bằng các triệu chứng lâm sàng xảy ra ở cả hai bên cơ thể và biến đổi điện não thể hiện ở cả hai bên bán cầu não. Có nhiều cách phân chia các giai đoạn của cơn lớn. Có tác giả chia thành 3 giai đoạn: giai đoạn co cứng – giai đoạn co giật – giai đoạn hồi phục. Có trường phái lại chia thành 5 giai đoạn: giai đoạn tiền triệu – giai đoạn ngay trước cơn – giai đoạn co cứng co giật – giai đoạn ngay sau cơn – giai đoạn hồi phục. Song trong thực hành lâm sàng nhiều tác giả chia thành 4 giai đoạn chính: Giai đoạn co cứng (tăng trương lực) – giai đoạn co giật-giai đoạn doai cơ – giai đoạn hồi phục.

Ngoài ra, động kinh cơn lớn có thể có tiền triệu dưới dạng nhức đầu, mệt mỏi, khó chịu, bứt rút tay chân, chóng mặt, nghiến răng, chớp mắt... Bệnh nhân cũng có thể có hoặc không có triệu chứng báo trước (aura) với các triệu chứng bất thường về vận động hoặc cảm giác tê bì chân tay, đau. Aura thường xảy ra rất nhanh trong một vài giây trước khi xảy ra cơn động kinh. Aura có giá trị để chẩn đoán định khu ổ khởi phát cơn động kinh.

Giai đoạn co cứng: Đột ngột bệnh nhân mất hoàn toàn ý thức ngay, ngã ra bất tỉnh ở bất kỳ tư thế nào trước khi có cơn (có thể gây thương tích).

Bệnh nhân trong trạng thái tăng trương lực – co cứng các cơ toàn thân, răng nghiến chặt, có thể cắn vào lưỡi. Các cơ tham gia hô hấp cũng co cứng gây ngừng thở. Sắc mặt nhợt nhạt rồi tái, đồng tử giãn, tim đập nhanh, tăng tiết đờm dài, huyết áp tăng, có thể tiểu tiện ra quần... giai đoạn này ngắn, có thể chỉ vài giây.

Giai đoạn co giật: Tiếp sau co cứng cơ, các cơ bắt đầu giật mạnh, có nhịp, thường bắt đầu giật các cơ ở chi, ở cổ, ở mặt, răng cắn chặt rồi giật rung các cơ toàn thân, cường độ lúc đầu mạnh và nhanh sau đó giảm và thưa dần, mặt tím ngắt, nhăn cầu đảo ngược, sùi bọt mép, đại tiểu tiện không tự chủ. Giai đoạn này có thể kéo dài vài chục giây, có thể 1 hoặc 2 phút.

Giai đoạn doai cơ: Bệnh nhân nằm yên bất động, các cơ duỗi, phản xạ gân xương mất hẳn hoặc giảm nặng, bệnh nhân vẫn mất ý thức hoàn toàn, đồng tử giãn, sau đó bệnh nhân hô hấp trở lại, thở bù mạnh và nhanh, thở dốc, thở phì phì, bọt mép có thể lẫn ít máu do cắn phải lưỡi, dần dần vài phút sau sắc mặt hồng hào trở lại, ý thức u ám rồi tỉnh hẳn. Bệnh nhân không nhớ gì về cơn của mình, mệt mỏi và có thể ngủ thiếp đi, giai đoạn này kéo dài vài phút.

Giai đoạn hồi phục: Bệnh nhân có thể phản nàn đau đầu, đau toàn thân, có thể ngủ thiếp đi. Có người bị liệt nhẹ hoặc tê bì ở các chi. Một số bệnh nhân

có thay đổi hành vi tác phong, sợ hãi kích động hoặc tự kỷ, giai đoạn này kéo dài vài phút đến vài giờ.

Điện não đồ trong cơn: Trong cơn lâm sàng do có cơn giật nên trên điện não đồ thấy xuất hiện nhiều điện cơ của các cử động co giật. Bản ghi điện não thời gian này có thể chia theo các giai đoạn sau:

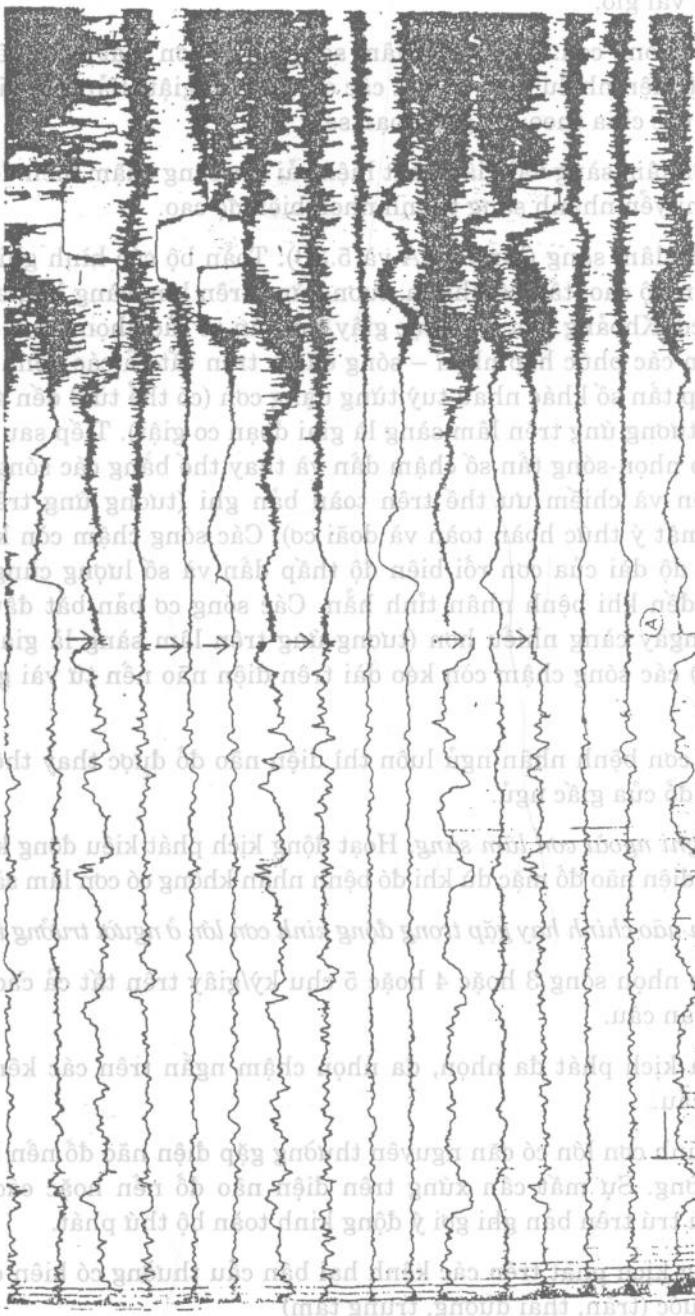
- Trước cơn lâm sàng vài giây xuất hiện rải rác sóng chậm biên độ thấp, sau đó chuyển nhanh sang thành nhọn biên độ cao.
- Trong cơn lâm sàng (hình 5.3A và 5.3B): Toàn bộ các hình ghi là các nhọn biên độ cao, tần số nhanh, tương ứng trên lâm sàng là giai đoạn co cứng cơ. Khoảng một vài chục giây sau tần số các nhọn giảm dần và xuất hiện các phức hợp nhọn – sóng chậm trên tất cả các kênh thành từng nhịp tần số khác nhau tuỳ từng dạng cơn (có thể từ 2 đến 4,5 chu kỳ/giây, tương ứng trên lâm sàng là giai đoạn co giật). Tiếp sau đó các phức hợp nhọn-sóng tần số chậm dần và thay thế bằng các sóng chậm nhiều bên và chiếm ưu thế trên toàn bản ghi (tương ứng trên lâm sàng là mất ý thức hoài toàn và doái cõi). Các sóng chậm còn kéo dài tuỳ theo độ dài của cơn rồi biên độ thấp dần và số lượng cũng giảm dần cho đến khi bệnh nhân tỉnh hẳn. Các sóng cơ bản bắt đầu xuất hiện và ngày càng nhiều hơn (tương ứng trên lâm sàng là giai đoạn hồi phục) các sóng chậm còn kéo dài trên điện não nền từ vài giờ đến vài ngày.
- Nếu sau cơn bệnh nhân ngủ luôn thì điện não đồ được thay thế bằng điện não đồ của giấc ngủ.

Điện não đồ ghi ngoài cơn lâm sàng: Hoạt động kịch phát kiểu động kinh có thể ghi được trên điện não đồ mặc dù khi đó bệnh nhân không có cơn lâm sàng.

Các dạng điện não chính hay gặp trong động kinh cơn lớn ở người trưởng thành

- Phức hợp nhọn sóng 3 hoặc 4 hoặc 5 chu kỳ/giây trên tất cả các kênh hai bên bán cầu.
- Có thể là kịch phát đa nhọn, đa nhọn chậm ngắn trên các kênh hai bên bán cầu.
- Ở động kinh cơn lớn có căn nguyên thường gặp điện não đồ nền không bình thường. Sự mất cân xứng trên điện não đồ nền hoặc các sóng chậm khu trú trên bản ghi gọi ý động kinh toàn bộ thứ phát.
- Hoạt động kịch phát trên các kênh hai bán cầu thường có biên độ cao ở vùng trước (trán, thái dương, trung tâm)

có thể ghi nhận là các bước, và hai bước đặc biệt rõ ràng là bước thứ ba, khi giao diện



Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

với

tăng

trạng

lực).

Điều

độ

rối

thấp

(biến đổi

động

nền)

phiết

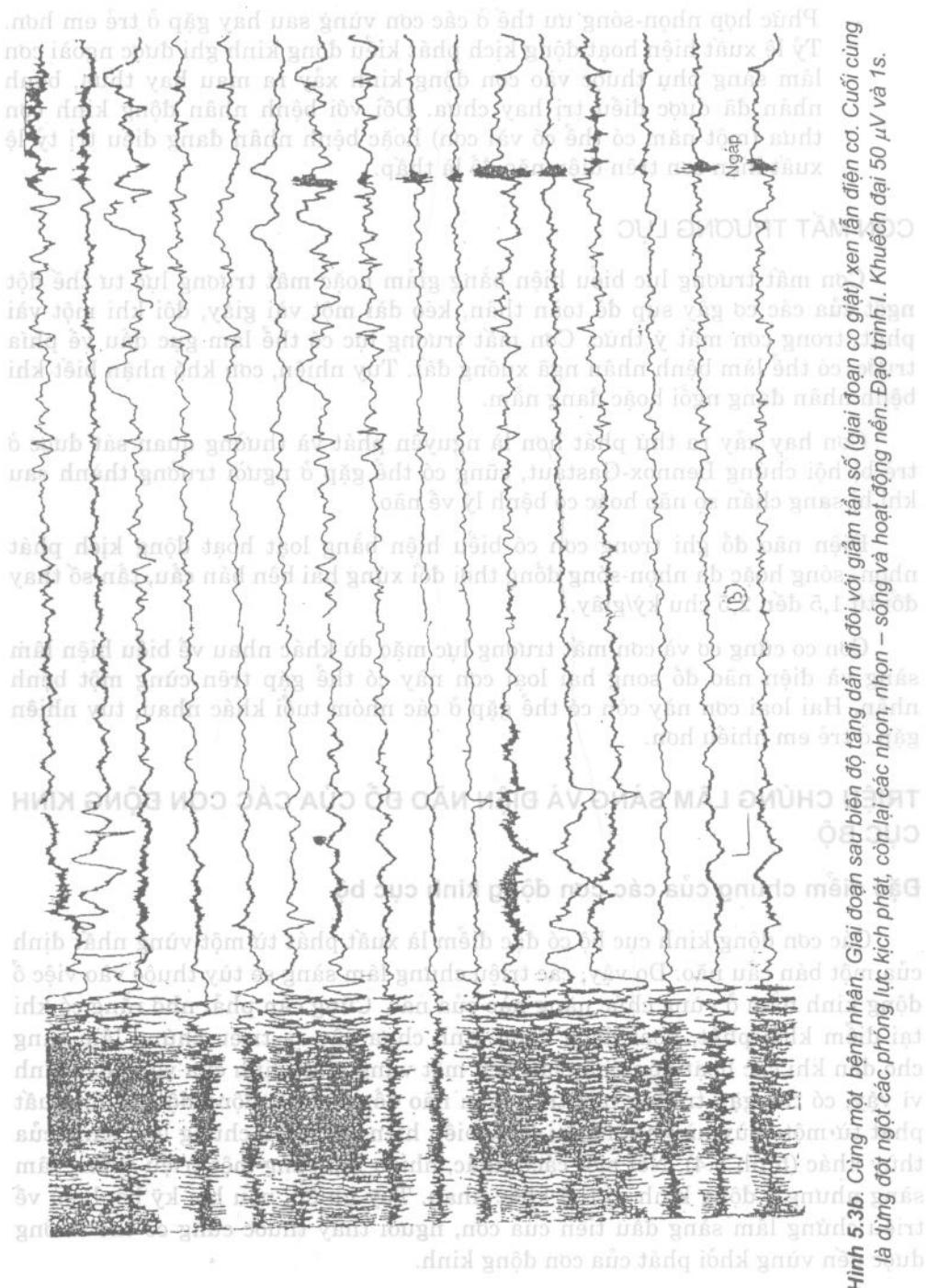
với

tăng

trạng

lực).

Điều



- Phức hợp nhọn-sóng ưu thế ở các cơn vùng sau hay gặp ở trẻ em hơn. Tỷ lệ xuất hiện hoạt động kịch phát kiểu động kinh ghi được ngoài cơn lâm sàng phụ thuộc vào cơn động kinh xảy ra mau hay thưa, bệnh nhân đã được điều trị hay chưa. Đối với bệnh nhân động kinh cơn thưa (một năm có thể có vài cơn) hoặc bệnh nhân đang điều trị tỷ lệ xuất hiện cơn trên điện não đồ là thấp.

CƠN MẤT TRƯƠNG LỰC

Cơn mất trương lực biểu hiện bằng giảm hoặc mất trương lực tư thế đột ngột của các cơ gây sụp đổ toàn thân, kéo dài một vài giây, đôi khi một vài phút, trong cơn mất ý thức. Cơn mất trương lực có thể làm gục đầu về phía trước, có thể làm bệnh nhân ngã xuống đất. Tuy nhiên, cơn khó nhận biết khi bệnh nhân đang ngồi hoặc đang nằm.

Cơn hay xảy ra thứ phát hơn là nguyên phát và thường quan sát được ở trẻ bị hội chứng Lennox-Gastaut, cũng có thể gặp ở người trưởng thành sau khi bị sang chấn sọ não hoặc có bệnh lý về não.

Điện não đồ ghi trong cơn có biểu hiện bằng loạt hoạt động kịch phát nhọn -sóng hoặc đa nhọn-sóng đồng thời đổi xứng hai bên bán cầu, tần số thay đổi từ 1,5 đến 2,5 chu kỳ/giây.

Cơn co cứng cơ và cơn mất trương lực mặc dù khác nhau về biểu hiện lâm sàng và điện não đồ song hai loại cơn này có thể gặp trên cùng một bệnh nhân. Hai loại cơn này còn có thể gặp ở các nhóm tuổi khác nhau, tuy nhiên gặp ở trẻ em nhiều hơn.

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ ĐIỆN NÃO ĐỒ CỦA CÁC CƠN ĐỘNG KINH CỤC BỘ

Đặc điểm chung của các cơn động kinh cục bộ

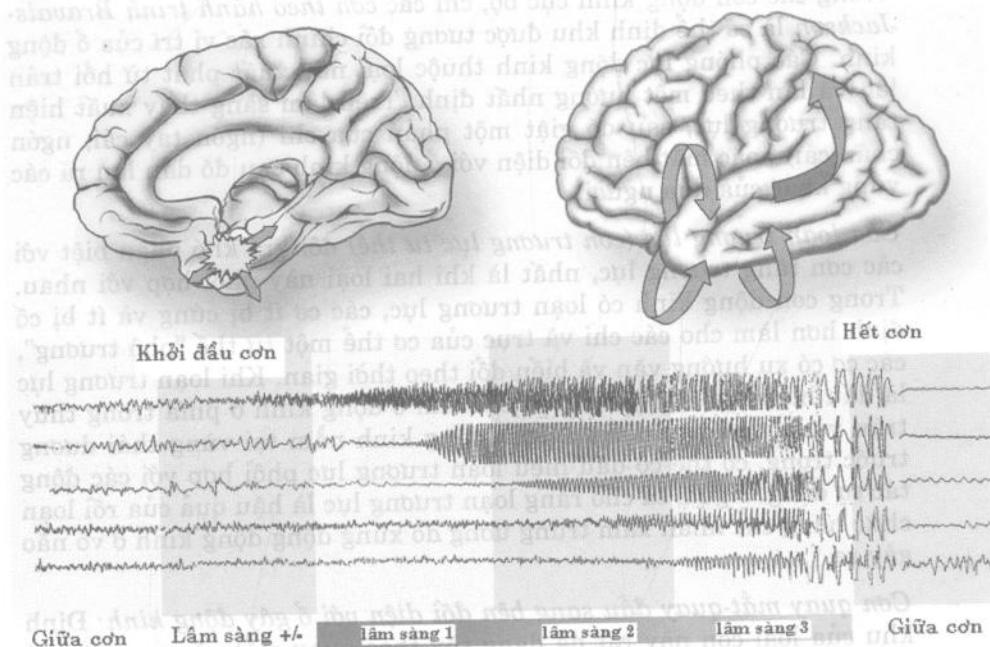
Các cơn động kinh cục bộ có đặc điểm là xuất phát từ một vùng nhất định của một bán cầu não. Do vậy, các triệu chứng lâm sàng sẽ tùy thuộc vào việc ổ động kinh nằm ở vùng chức năng nào của não. Cũng cần phải nhớ rằng có khi tại điểm khởi phát, hoạt động động kinh chưa gây ra triệu chứng lâm sàng cho đến khi các hoạt động này lan đến một vùng nhất định của vỏ não. Chính vì vậy, có thể gặp trường hợp trên điện não đồ các hoạt động động kinh xuất phát từ một thùy này nhưng lại thấy biểu hiện các triệu chứng lâm sàng của thùy khác (hình 5.4). Nói một cách khác, nhiều khi cùng một triệu chứng lâm sàng nhưng ổ động kinh có thể khác nhau. Tuy nhiên, nếu hỏi kỹ bệnh sử về triệu chứng lâm sàng đầu tiên của cơn, người thầy thuốc cũng có thể hướng được đến vùng khởi phát của cơn động kinh.

Dựa trên vị trí xuất hiện, cơn động kinh được chia thành động kinh thùy trán, trung tâm, đỉnh, thái dương, chẩm.

Động kinh cục bộ được phân ra hai loại chính: Cục bộ đơn giản và cục bộ phức tạp (có kèm rối loạn ý thức hoặc/và các động tác tự động). Sự xuất hiện các triệu chứng rối loạn ý thức và động tác tự động nói lên hoạt động động kinh đã lan rộng ra nhiều vùng khác nhau của não. Tuy nhiên, các triệu chứng này không giúp định khu được ổ phát sinh động kinh cũng như không giúp hướng tới được nguyên nhân gây bệnh.

Trên điện não đồ, cơn động kinh có thể biểu hiện dưới dạng đột ngột xuất hiện nhịp nhanh hoặc đột ngột hạ thấp điện thế, biến mất các hoạt động bất thường giữa cơn. Tiếp theo, hoạt động điện não trở thành nhịp (biên độ tăng dần, tần số giảm dần), cuối cùng các hoạt động này kết thúc đột ngột, để lại các hoạt động khu trú sau cơn dưới dạng sóng chậm, nhọn hoặc nhọn sóng chậm. Các hoạt động kịch phát có thể chỉ khu trú tại một vùng hoặc một bên bán cầu não nhưng cũng có thể lan ra toàn bộ hai bán cầu ở giai đoạn sau (động kinh cục bộ toàn bộ hóa thứ phát).

LIÊN QUAN GIẢI PHẪU LÂM SÀNG VÀ ĐIỆN NÃO



Hình 5.4. Sơ đồ mối tương quan về thời gian xuất hiện giữa triệu chứng lâm sàng và hình ảnh điện não đồ ghi trên da đầu.

Các thể lâm sàng

CÁC CƠN ĐỘNG KINH CỤC BỘ ĐƠN GIẢN

Các cơn động kinh cục bộ với triệu chứng vận động

- *Tăng trương lực và / hoặc co giật:* Trong cơn, các cơ trở nên co cứng (tăng trương lực) hoặc/ và giật thành nhịp khu trú tại một nhóm cơ, một đoạn chi hoặc một phần của cơ thể. Nếu hoạt động kịch phát lan đến khu vực chi phối các cơ vùng hầu họng, cơ hoành có thể gây phát ra các âm lặp lại liên tục do co và giật các nhóm cơ này. Khi trở nên toàn bộ hóa, hoạt động động kinh lan sang cả hai bán cầu, ảnh hưởng đến các cơ của toàn bộ cơ thể làm người bệnh có thể ngã và bị chấn thương. Hiện tượng toàn bộ hóa này thường gặp ở các cơn động kinh vùng trung tâm, vùng trán sau bên. Tuy nhiên, các cơn xuất phát từ vùng đỉnh, thậm chí vùng thái dương, chẩm, cũng có thể gây toàn bộ hóa. Đặc biệt, đối với các cơn vùng chẩm có thể kèm các cử động giật nhăn cầu. *Lưu ý:* Mặc dù có biểu hiện tăng trương lực và giật cơ nhưng người ta không gọi các cơn động kinh cục bộ có các triệu chứng này là “cơn tăng trương lực” hay “cơn giật cơ” vì hai thuật ngữ này được qui định dùng cho các cơn động kinh toàn bộ.
- Trong các cơn động kinh cục bộ, chỉ các *cơn theo hành trình Bravais-Jackson* là có thể định khu được tương đối chính xác vị trí của ổ động kinh. Các phóng lực động kinh thuộc loại này xuất phát từ hồi trán lên và lan theo một hướng nhất định. Trên lâm sàng thấy xuất hiện tăng trương lực, sau đó giật một phần của chi (ngón tay cái, ngón chân cái) hoặc mặt bên đối diện với ổ động kinh sau đó dần lan ra các vùng khác của nửa người.
- *Cơn loạn trương lực (cơn trương lực tự thể)* đôi khi khó phân biệt với các cơn tăng trương lực, nhất là khi hai loại này phối hợp với nhau. Trong cơn động kinh có loạn trương lực, các cơ ít bị cứng và ít bị cố định hơn làm cho các chi và trực của cơ thể một tư thế “phô trương”, các cơ có xu hướng vận và biến đổi theo thời gian. Khi loạn trương lực là dấu hiệu lâm sàng nổi trội, cần tìm ổ động kinh ở phía trong thùy trán vùng tiền vận động. Nếu ổ động kinh nằm tại vùng thái dương trước trong, có thể có dấu hiệu loạn trương lực phối hợp với các động tác tự động. Người ta cho rằng loạn trương lực là hậu quả của rối loạn chức năng các nhân xám trung ương do xung động động kinh ở vỏ não gây ra.
- *Cơn quay mắt-quay đầu sang bên đối diện với ổ gây động kinh:* Định khu của loại cơn này rất đa dạng tùy theo quay mắt và quay đầu có phối hợp với nhau hay không, quay nhanh hay chậm, giật hay tăng trương lực, có phối hợp với xoay người hay không? Có một số dấu hiệu gợi ý định khu ổ động kinh: Quay mắt-quay đầu phối hợp với các triệu

chứng tăng trương lực từ chi hướng đến ổ gây động kinh nằm tại vùng trán sau bên. Quay mắt chậm kèm giật mắt hay gấp trong tổn thương thùy chẩm. Quay vẹo đầu quá mức gây xoay người có thể gấp trong động kinh thùy đỉnh. Hoạt động kịch phát vùng thái dương-đỉnh-chẩm có thể gây quay đầu và mắt cùng bên (nếu ở vùng thái dương-chẩm) hoặc đổi bên (nếu ở vùng thái dương-đỉnh) với ổ động kinh. Ngoài ra, các cơn quay mắt còn có thể xuất phát ở vùng vỏ não vận động chi phổi nhâm cầu, đặc biệt vỏ não vùng trán.

- **Cơn xoay:** Loại cơn này thường có nguồn gốc ở thùy đỉnh nhưng không có giá trị định khu đặc hiệu. Trong cơn, người bệnh xoay xung quanh trục cơ thể, trước đó có thể có quay mắt-quay đầu. Vị trí ổ động kinh nằm ở vùng vỏ não tiền đình hoặc do phóng lực động kinh tại vỏ não gây rối loạn thường không đổi xứng chức năng các hạch nền. Đôi khi cơn xoay còn gặp cả trong các động kinh toàn bộ, điều này nói lên các kích thích liên bán cầu có thể cũng tham gia vào cơ chế gây cơn xoay.
- **Hiện tượng vận động âm tính** gần đây cũng được mô tả như một triệu chứng đặc biệt có thể gặp trong động kinh cục bộ. Thay vì các biểu hiện tăng trương lực, giật cơ, ở các bệnh nhân này lại biểu hiện bằng các dấu hiệu thiếu sót bó tháp hoặc giảm trương lực cơ trong cơn. Khi cơ trục thân thể bị tác động, bệnh nhân có thể ngã đột ngột. Tuy nhiên cần lưu ý thuật ngữ cơn mất trương lực không dùng trong trường hợp này (chỉ dùng để chỉ thể mất trương lực của cơn động kinh toàn bộ). Có thể gặp giật cơ âm tính: Trong cơn, nếu yêu cầu người bệnh giơ hai tay ra trước, bàn tay “rơi” xuống từng đợt do mất trương lực. Rất hiếm, có thể thấy dấu hiệu ức chế vận động trong cơn động kinh cục bộ: Bệnh nhân liệt mặt hoặc một phần cơ thể do vỏ não bị ức chế trong cơn động kinh, sau cơn mọi hoạt động lại trở lại bình thường.
- **Cơn rối loạn phát âm:** Bệnh nhân đột ngột ngừng nói. Triệu chứng này có thể thấy khi ổ động kinh nằm tại hồi trán 3 bên bán cầu ưu thế hoặc diện vận động phụ. Cần phân biệt với hiện tượng hạn chế phát âm do eo các cơ vùng hầu trong động kinh hồi nắp: Khi nói, âm thanh ở cổ họng sẽ phát thành nhịp. Nói chung, các triệu chứng ngôn ngữ hay thấy có nguồn gốc từ bán cầu ưu thế. Nói lặp lời, phát âm thành nhịp một nguyên âm, một từ thường do ổ động kinh thùy trán gây ra. Phát âm làm nhảm, không có nghĩa thường thấy ở động kinh phần sau hồi thái dương trên.

Các cơn động kinh cục bộ với triệu chứng giác quan

Loại cơn này có triệu chứng lâm sàng rất đa dạng, thường là ảo tưởng (cảm nhận méo mó một vật có thật) hoặc hoang tưởng (cảm nhận một sự vật không có thật) đơn giản hoặc phức tạp. Người bệnh thường mô tả được các hiện tượng

xãy ra trong cơn. Động kinh giác quan có thể gặp dưới dạng các triệu chứng rối loạn cảm giác, thị giác, thính giác, khứu giác, vị giác và chóng mặt.

- *Các cơn với triệu chứng rối loạn cảm giác* xuất hiện dưới dạng kiến bò, kim châm, tê cứng, thậm chí giảm cảm giác, cảm giác như điện giật, đau... Nói chung, các triệu chứng này không có giá trị định khu, trừ khu trú ở một phần hoặc một nửa cơ thể (ổ động kinh nằm tại vùng cảm giác sơ cấp: Vùng trung tâm sau rãnh Rolando). Tuy nhiên cũng cần lưu ý cơn động kinh với các triệu chứng loạn cảm một nửa người có thể có nguồn gốc ở vùng phía trong thùy trán, đặc biệt là diện vận động phụ do chức năng vùng này là tích hợp cả chức năng vận động lẫn cảm giác. Khi các rối loạn cảm giác xảy ra ở khoang miệng hay vùng hậu môn sinh dục, cần tìm ổ gây động kinh tại vùng nắp-thùy đảo.
- *Các cơn với triệu chứng thị giác*: Triệu chứng rất đa dạng, có thể xuất hiện bên đối diện với ổ động kinh nhưng cũng có thể ở hai bên. Hay gặp là ảo thị sơ đẳng dương tính (ánh sáng lóa, nhấp nháy, di động từng đợt hoặc liên tục), ảo thị âm tính (bán manh một phân tư, bán manh nửa thị trường, thậm chí có thể mù vỏ não), ảo giác có chương trình (hình ảnh, người, cảnh vật... có đặc điểm gần với hiện thực), ảo tưởng biến dạng hình thể (nhìn vật bị biến dạng), biến đổi kích thước (nhìn vật to ra hoặc nhỏ lại), biến đổi khoảng cách (nhìn vật trở nên xa ra hoặc gần lại), nhìn đôi, nhìn nhiều hình, nhìn lộn ngược, nhìn mờ hoặc người bệnh có nhu cầu giữ vật lại để nhìn... Nếu ổ động kinh nằm tại khu vực lưu hội đỉnh -chẩm-thái dương, các triệu chứng rất đa dạng, khó định khu tổn thương. Chỉ khi có ảo thị sơ đẳng khu trú một bên mới có thể nghĩ đến ổ gây động kinh nằm tại thùy chẩm bên đối diện.
- *Các cơn với triệu chứng thính giác* thường xuất hiện bên đối diện với ổ động kinh, nhưng cũng có thể ở cả hai bên. Các triệu chứng có thể gặp là ảo tưởng (âm thanh biến dạng, xa xăm, cảm giác có tiếng vang), hoặc hoang tưởng đơn giản (ù tai, tiếng huýt...), hoang tưởng phức tạp (tiếng nhạc, tiếng người...). Trong trường hợp này, ổ động kinh nằm tại phần sau của hồi thái dương trên (hồi Heschl). Khi phóng lực động kinh lan sang hai bên hồi Heschl có thể gây ra điếc vỏ não.
- *Các cơn với triệu chứng khứu giác* thường gặp các ảo giác tiếp nhận. Người bệnh đột nhiên ngửi thấy một mùi lạ (thường là khó chịu), đôi khi cũng có thể có mùi dễ chịu (mùi hoa) hoặc không xác định được là mùi gì. Các cơn loại này liên quan đến móc hải mã hoặc phần ổ mắt của thùy trán (liên quan chặt chẽ với móc hải mã thông qua bó móc). Tóm lại, các triệu chứng khứu giác liên quan chặt chẽ đến ổ động kinh nằm tại thùy thái dương hơn là thùy trán.

- **Các cơn với triệu chứng vị giác** có triệu chứng là các ảo giác vị giác hoặc hoang tưởng vị giác (bệnh nhân cảm thấy vị đắng, chua, mặn...) tạo một cảm giác khó chịu và sau cơn có thể có hiện tượng loạn vị giác hoặc mất vị giác. Do hai khu vực nhận cảm vị giác và khứu giác gần nhau nên hai triệu chứng này thường xuất hiện phối hợp với nhau. Người ta cho rằng vỏ não vùng phía sau nắp-thùy đảo, vỏ não thái dương trong và vỏ não vùng ổ mắt liên quan đến các ảo giác và hoang tưởng vị giác.
- **Các cơn với triệu chứng tiền đình:** Trung tâm chi phối tiền đình nằm ở nhiều khu vực khác nhau trên vỏ não, do vậy rất khó có thể định khu cụ thể ổ động kinh mỗi khi có triệu chứng trên lâm sàng. Dấu hiệu người bệnh phản nản trước khi có cơn động kinh thường là “chóng mặt”, “quay cuồng”, “lảo đảo”, “mọi vật chao đảo” mặc dù đây không phải là dấu hiệu đặc hiệu của phóng lực động kinh thuộc hệ tiền đình. Trong cơn động kinh vùng thái dương trước-trong, có thể thấy cả rối loạn định hướng không gian.

Các cơn động kinh cục bộ với triệu chứng thần kinh thực vật

Triệu chứng các cơn này đa dạng, tác động toàn bộ hệ thống dưới vỏ não không có giá trị khu trú. Có thể thấy người bệnh rét run, sờn gai ốc, cơn “bốc hỏa” nóng bừng mặt, vã mồ hôi, giãn đồng tử, hồi hộp đánh trống ngực, nhịp tim chậm hoặc nhanh, xanh tái, ho, khó thở ngừng thở, các cảm giác khó chịu hệ tiêu hóa, sinh dục...

Các cơn động kinh cục bộ với triệu chứng tâm thần

Triệu chứng rối loạn tâm thần trong động kinh cục bộ biểu hiện dưới dạng rối loạn chọn lọc các chức năng cao cấp của vỏ não trong khi không có biến đổi ý thức. Cũng cần nhớ rằng việc phân biệt các triệu chứng giác quan và nhận thức không phải lúc nào cũng dễ dàng nhất là khi hai loại triệu chứng này hay phối hợp với nhau. Các triệu chứng tâm thần rất đa dạng, thường được chia thành hai nhóm:

- **Trạng thái mơ mộng:** Người bệnh nhận cảm bất thường về môi trường xung quanh trong cơn động kinh. Cụ thể, người bệnh có cảm giác lâng lùng, không thực về thế giới xung quanh như chiêm bao. Xuất hiện hoang tưởng những sự kiện đang xảy ra trong quá khứ, thậm chí hiện tượng này tồn tại song song với các sự kiện thực tại (“tình trạng nhìn đôi tâm thần”). Có thể thấy ảo tưởng quen thuộc: Người bệnh có cảm giác như đã từng trông thấy một người, một vật mà trên thực tế chưa gặp bao giờ (hiện tượng đã thấy) hoặc đứng trước một người quen hoặc một sự kiện đã rất biết lại như chưa từng biết bao giờ (hiện tượng chưa bao giờ thấy). Loại triệu chứng này được cho là có liên quan đến vùng thái dương.

- Rối loạn xúc cảm bản năng: Tùy theo sắc thái, cường độ và các dấu hiệu kèm theo người ta có thể hướng đến một ổ động kinh ở thùy trán hay thùy thái dương. Triệu chứng chung hay gặp là lo âu, sợ sệt hoặc hoảng hốt thực sự, kích động, nổi cáu, thậm chí hung hăn (hiếm khi có hành vi bạo lực), khí sắc trầm cảm hoặc tình cảm bị ức chế. Hiếm hơn có thể có biểu hiện hưng cảm, vui vẻ, cảm giác xuất thần, sung sướng, kích dục, đói và khát (hiếm gặp). Bệnh nhân có thể cười, khóc hoặc phối hợp cả hai triệu chứng này trong cơn.

Ngoài ra còn một số triệu chứng “tâm thần” mơ hồ hơn làm người bệnh khó mô tả. Ví dụ: Trong cơn động kinh, người bệnh có ý tưởng bị cuồng bức (người bệnh có suy nghĩ buộc phải thực hiện một hành động nào đó hoặc buộc phải nhìn cố định vào một vật). Triệu chứng này thường thấy khi ổ động kinh nằm ở cực trán.

Các cơn động kinh cục bộ phức tạp

Nhóm này bao gồm các động tác tự động, nặng hơn là các hành vi vận động phức tạp xuất hiện dưới ảnh hưởng của cảm xúc, tình trạng tâm lý... và biến đổi ý thức.

Động tác tự động là thuật ngữ dùng để nói lên các hoạt động đa hình thái có các vị trí định khu tổn thương đa dạng. Các hoạt động này phối hợp, nhóm lại và chồng chéo lên nhau và có đặc điểm chung là không chủ động, có thể xuất hiện trong khi ý thức không biến đổi nên người bệnh biết tất cả những gì đang diễn ra nhưng có cảm giác như bị cuồng bức, không thể kháng lại được. Các động tác tự động có thể xảy ra sau cơn động kinh bất kể vị trí ổ động kinh ở đâu, chính vì vậy cần luôn dõi chiếu sự diễn biến của các triệu chứng lâm sàng và điện não đồ mới có thể định khu được ổ động kinh. Động tác tự động hay xảy ra khi ổ động kinh nằm ở vùng thái dương, tuy nhiên cũng có thể gặp cả ở động kinh thùy trán và các thùy khác. Bên cạnh động kinh cục bộ, loại triệu chứng này cũng còn gặp cả ở các cơn động kinh vắng ý thức. Về triệu chứng học mô tả, có thể chia làm ba loại động tác tự động:

- **Tự động miệng:** Nhai thành nhịp, liếm môi (liên quan đến hệ thống hạnh nhân-dưới đồi nói lên ổ động kinh nằm ở vùng thái dương trước-trong). Các động tác chép miệng, tắc lưỡi, nuốt liên tục...kèm chảy nước dãi trước đó có thể thấy ở động kinh vùng nắp-thùy đảo.
- **Tự động về động tác:** Xuất hiện ở một hoặc hai bên với các triệu chứng bóp bột, quay tay, đạp chân, lắc hông, gãi mũi, vê quần áo, mân mê đồ vật, bấu vào người ngồi cạnh...Động tác tự động có thể phức tạp hơn như đóng cởi khuy áo, lục túi, sắp xếp lại đồ đặc, xếp lại giường. Loại động tác này liên quan đến cơ chế sinh lý bệnh phức tạp hơn. Một loại động tác tự động khác là các động tác hướng đến vùng sinh dục: Từ các động tác đơn giản như gãi, xoa vùng sinh dục (tổn thương thùy

trán) đến các thái độ phản ứng bất thường, phức tạp hơn như gào thét, kích động do người bệnh nhận cảm thấy có cảm giác rất khó chịu vùng sinh dục trong cơn động kinh (tổn thương tiểu thùy cạnh trung tâm, diện cảm giác thân thể). Đôi khi động tác tự động kèm theo triệu chứng xúc cảm như có cảm giác cực khoái, loại này hay gặp ở cơn động kinh vùng thái dương cạnh rãnh Sylvius.

- *Tự động lời nói* thường dưới dạng đã được chương trình hóa (nói các câu tương thanh, than văn, hát, nói một đoạn của câu chuyện..), giống nhau giữa các cơn. Đôi khi nói những câu không hiểu được, ngôn ngữ lả longoose, rất khó phân biệt với nói lảm nhảm sau cơn.
- Các “*hành vi vận động phức tạp*” với các triệu chứng giống nhau giữa các cơn, không có định khu rõ ràng, gặp ở động kinh thùy trán, động kinh trán-thái dương một hoặc hai bên. Các triệu chứng vận động lời nói xảy ra trong khung cảnh biến đổi tâm trạng (sợ hãi, hung hăng...) liên quan chặt chẽ với tổn thương hồi trai trước. Hiện tượng “loạn trương lực kích phát trong giấc ngủ” ngày nay cũng đã được xác định là có bản chất động kinh (người bệnh kích động, hoảng loạn, gào thét, thình lình tấn công trong khi ngủ). Cơn miên hành trước kia thường thấy xảy ra sau cơn động kinh, nhất là động kinh xuất phát từ vùng thái dương, nay thấy có thể xuất hiện sớm hơn và đột ngột. Điều này cho thấy đây có thể chính là một loại cơn động kinh vùng trán-thái dương.

Các cơn động kinh cục bộ với triệu chứng biến đổi ý thức

Đánh giá ý thức trong cơn động kinh dựa trên đánh giá chất lượng đáp ứng đối với kích thích từ môi trường và khả năng nhớ được các hiện tượng, sự kiện bên trong và bên ngoài xảy ra trong cơn động kinh. Đánh giá ý thức khá khó khăn đối với trẻ nhỏ, nhất là khi cơn “mất tiếp xúc” xảy ra ngắn. Lưu ý: không dùng thuật ngữ “cơn vắng ý thức”(dùng cho thể vắng ý thức của động kinh toàn bộ) để mô tả trạng thái này.

Một dạng rối loạn ý thức được nói đến trong động kinh là rối loạn nhận thức. Trên thực tế rất khó nhận biết được triệu chứng này trong cơn động kinh lúc này khó thực hiện được các trắc nghiệm tâm lý do có rối loạn ý thức cũng như các triệu chứng khác đan xen. Vì vậy, thường chỉ đánh giá được rối loạn nhận thức ở giai đoạn sau cơn. Tuy nhiên, ở giai đoạn này các phồng lực động kinh đã lan tỏa toàn bộ các vùng chức năng của não nên cũng khó định khu được ổ phát sinh động kinh. Người ta có thể tạm chia rối loạn nhận thức thành các nhóm sau:

- *Rối loạn nhận biết và thực dụng* hiếm gặp, người bệnh cảm thấy cơ thể biến dạng, chi ma (cảm thấy như mọc ra tay, chân khác), có cảm giác đang thấy mình trong cảnh của phim, mất nhận thức nửa người

(không nhận ra một nửa người của mình), mất thực dụng động tác (không biết sử dụng đồ vật thông thường). Loại triệu chứng này có nguồn gốc ở vùng đỉnh bán cầu không ưu thế hoặc ở các cơn động kinh thùy thái dương trước-trong.

- *Rối loạn ngôn ngữ* thường gặp sau cơn nói lên tổn thương bán cầu ưu thế, hiếm khi gặp trong cơn. Người bệnh phát ra một nguyên âm hoặc một từ thành nhịp, nói lặp lời (ô động kinh nằm ở vùng vận động phụ ở thùy trán). Cần phân biệt với các âm phát ra do các cơn giật cơ vùng hâu họng. Khi nói lảm nhảm nội dung không hiểu được cần tìm ô động kinh ở hôi thái dương trên. Có thể cơn biểu hiện bằng dấu hiệu đột ngột ngừng nói nhưng nhiều khi cũng khó phân biệt với hiện tượng co thắt các cơ vùng hâu họng đặc biệt khi người bệnh mất tiếp xúc.
- *Rối loạn trí nhớ* mặc dù hay gặp sau cơn động kinh nhưng triệu chứng này rất khó đánh giá trừ khi là một phần của trạng thái mơ mộng. Rối loạn trí nhớ ngắn hay dài tùy thuộc vào ảnh hưởng của hoạt động động kinh ít hay nhiều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aicardi J (1998). "Diseases of the nervous system in childhood", 2e ed, Mac Keith Press / Cambridge University Press, Londres.
2. Bancaud J, Brunet-Bourgin F et al (1994). "Anatomical origin of déjà vu and vivid "memories" in human temporal lobe epilepsy, *Brain*, 117: 71-90.
3. Bancaud J, Talairach J (1992). "Clinical semiology of frontal lobe seizures". In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds), *Frontal lobe seizures and epilepsies (Advances in neurology*, vol 57), Raven Press, New York, 3-58.
4. Barron SA, Rogovski Z et al. (1993). "Vagal cardiovascular reflexes in young persons with syncope", *Ann Intern Med*, 118: 943-946.
5. Bazil CW, Kothari M, Luciano D et al (1994). "Provocation of nonepileptic seizures by suggestion in a general seizure population", *Epilepsia*, 35: 768-770.
6. Betts T (1990). "Pseudoseizures: seizures that are not epilepsy", *Lancet*, 336: 163-164.
7. Broglin D, Delgado-Escueta AV et al. (1992). "Clinical approach to the patient with seizures and epilepsies of frontal lobe origin", In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds), *Frontal lobe seizures and epilepsies (Advances in neurology*, vol 57), Raven Press, New York, 59-88.

8. Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, Bancaud J (1992). "Somatomotor seizures of frontal lobe origin". In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds), *Frontal lobe seizures and epilepsies (Advances in neurology, vol 57)*, Raven Press, New York, 1985 - 232.
9. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy (1981). Proposal for revised clinical electroencephalographic classification of epilepsies seizures. *Epilepsia*, 22: 489-501.
10. Gastaut H, Broughton R. (1972). "Epileptic seizures", *Clinical and electrographic features, diagnosis and treatment*, CC Thomas, Springfield.
11. Gloor P (1981). "Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review", *Epilepsia*, 27 Suppl 2: 14-26.
12. Gloor P (1990). "Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy", *Brain*, 113: 1673-1694.
13. Grubbs BP, Orecchio E, Kurczynski TW (1990). "Head-upright tilt table testing in evaluation of recurrent, unexplained syncope", *Pediatr Neurol*, 8: 423-427.
14. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. (1993). "Epileptic negative myoclonus", *Neurology*, 43: 1078-1083.
15. Haussner-Hauw C, Bancaud J. (1987). "Gustatory hallucinations in epileptic seizures", *Electrophysiological, clinical and anatomical correlates*, *Brain*, 110: 339-359.
16. Hirsch E, Sellal F et al (1994). "Nocturnal paroxysmal dystonia: a clinical form of focal epilepsy", *Neurophysiol clin*, 24: 207-217.
17. Luders HO, Acharya J, Baumgartner C et al. (1998). "Semiological seizures classification", *Epilepsia*, 39: 1006-1013.
18. Manari C, Stoffels C, Bossi L et al. (1982). "Partial seizures?", In: Akimoto H, Kazamatsuri H. et al (eds), *Advances in neurology*, Raven Press, New York, 25-27.
19. Mauguière F. (1999). "Scope and presumed mechanisms of hallucinations in partial epileptic seizures", *Epileptic Disorder*, 1: 81-91.
20. Munari C, Tassi L, Kahane P (1994). "Analysis of clinical symptomatology during stereo-EEG recorded mesiotemporal seizures", In: Wlf P (ed). *Epileptic seizures and syndrome, Hohn Libbery*, Londres, 335-357.
21. Ozkara C, Dreifuss FE (1993). Differential diagnosis in pseudoepileptic seizures", *Epilepsia*, 34: 294-298.
22. Pakalnis A, Drake ME, Phillips B (1991). "Neuropsychiatric aspects of psychogenic status epilepticus", *Neurology*, 41: 1141-1106.
23. Panayiotopoulos CP (1994). "Elementary visual hallucinations in migraine and epilepsy", *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57: 1371-1374.
24. Panayiotopoulos CP, Obeid T (1989). "Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndrome", A video-EEG study of 224 seizures in 20 patients, *Brain*, 112: 1039-1056.

25. Petiau C, Hirsch E, Peretti S et al (1992). "Manifestations neurologiques paroxystiques révélatrices d'attaques de panique", *Rev Neurol*, 148: 555-559.
26. Shibasaki H (1995). Myoclonus. *Curr Opin Neurol*, 8: 331-334.
27. Slater JD, Brown MC, Jacobs W et al (1995). "Induction of pseudoseizures with intravenous saline placebo", *Epilepsia*, 36: 580-585.
28. Stephenson JBP (1990). "Fits and faints", *Blackwell scientific publications*, Mac Keith Press, Oxford.
29. Steinbjörnsdóttir S, Duncan JS (1993). "Parietal and occipital lobe epilepsy: a review", *Epilepsia*, 34: 493-521.
30. Tassinari CA, Rubboli G, Parmeggiani L et al (1995). "Epileptic negative myoclonus". In: Fahn S, Hallett M, Luders HO, Marsden CD (eds), *Negative motor phenomena*, Raven Press, New-York, 181-197.
31. Williamson PD, Spencer SS (1986). "Clinical and EEG features of complex partial seizures of extra-temporal origin", *Epilepsia*, 27 suppl 2: 46-63.

B. PHÂN LOẠI ĐỘNG KINH THEO HỘI CHỨNG

Điểm mạnh của phân loại động kinh theo cơn là giúp thày thuốc chẩn đoán là phân loại nhanh được cơn động kinh. Tuy nhiên, yếu điểm của bảng phân loại này là khó xác định được nguyên nhân gây bệnh, từ đó tiên lượng bệnh cũng gặp nhiều khó khăn và việc điều trị hướng về đơn thuần cắt cơn nhiều hơn là điều trị căn nguyên. Ví dụ: Cùng là cơn vắng ý thức nhưng nếu xảy ra ở trẻ nhỏ tiên lượng sẽ tốt hơn nhiều so với ở người cao tuổi và việc điều trị sẽ không hoàn toàn giống nhau - đây là điều bảng phân loại theo cơn không phân biệt được. Mặt khác, trên thực tế, người thày thuốc thường không được trực tiếp chứng kiến cơn động kinh của bệnh nhân nên các thông tin dùng để chẩn đoán chủ yếu dựa vào khai thác bệnh sử và ghi điện não đồ ngoài cơn. Để có thể đi sâu vào bản chất của động kinh, qua đó can thiệp sâu hơn vào tác nhân gây bệnh, năm 1989 Liên hội Quốc tế Chống động kinh đã đề xuất bảng phân loại về động kinh theo các hội chứng động kinh (bảng 5.2).

Hội chứng động kinh là “một nhóm nhất định các triệu chứng và dấu hiệu luôn xuất hiện cùng với nhau chứ không phải do ngẫu nhiên”. Các triệu chứng này phối hợp với nhau ở các mức độ khác nhau tùy theo từng trường hợp và liên quan đến:

- Các dạng cơn động kinh (định khu, biểu hiện lâm sàng, mức độ nặng nhẹ, tần số xuất hiện).
- Bệnh cảnh lâm sàng chung trong đó có cơn động kinh: Tuổi khởi phát, tiền sử cá nhân, gia đình, bệnh sử.
- Các triệu chứng thần kinh và các triệu chứng khác phối hợp với cơn động kinh.
- Các dữ kiện điện não đồ trong cơn và sau cơn.
- Các thông tin về hình ảnh học.

Bảng phân loại động kinh theo hội chứng dựa trên việc tổng hợp thông tin từ triệu chứng học và nguyên nhân.

Về *triệu chứng học*, các thông tin được phân loại dựa trên bảng phân loại cơn động kinh, cụ thể:

- *Các cơn động kinh toàn bộ*: Các triệu chứng lâm sàng vận động xuất hiện đột ngột và hai bên ngay từ đầu. Điện não đồ thấy các hoạt động kịch phát đồng bộ, đối xứng hai bên.
- *Các cơn động kinh cục bộ* (hay động kinh ố): Mặc dù các triệu chứng lâm sàng giai đoạn sau có thể xuất hiện cả hai bên (tổn bộ hóa thứ phát) nhưng lúc khởi đầu các triệu chứng này xuất hiện ở một vùng hoặc một bên bán cầu chứng tỏ có một “ố” động kinh. Ở giai đoạn đầu, điện não đồ trong cơn thấy hoạt động kịch phát khu trú tại một vùng, ít nhất một bên của não.

- *Các cơn động kinh không xác định được cục bộ hay toàn bộ*: Không phân biệt được cục bộ hay toàn bộ do hai loại này phối hợp với nhau hoặc thiếu thông tin để chẩn đoán.
- *Các hội chứng động kinh đặc biệt*.

Về nguyên nhân, các thông tin được chia thành:

- *Các cơn động kinh nguyên phát*: Cơn động kinh không liên quan đến bất kỳ tổn thương nào của não. Tiền sử hoặc xét nghiệm cho thấy có liên quan đến yếu tố di truyền.
- *Các cơn động kinh triệu chứng*: Cơn xuất hiện do tổn thương cấu trúc của não. Nguyên nhân có thể phát hiện bằng các phương pháp thăm khám điện quang thần kinh hoặc thăm khám lâm sàng thần kinh.
- *Các cơn động kinh căn nguyên ẩn*: Nhóm này bao gồm các động kinh không thuộc nhóm nguyên phát nhưng bằng các phương pháp thăm khám cận lâm sàng hiện có chưa tìm ra nguyên nhân. Phân loại này giúp lưu ý thầy thuốc luôn phải tiếp tục theo dõi, phát hiện sớm nguyên nhân khi nó xuất hiện để có thể điều trị tận gốc cơ chế gây động kinh.

Bên cạnh các ưu điểm, bảng phân loại động kinh và hội chứng động kinh cũng còn nhiều nhược điểm phải khắc phục. Ví dụ, do hiểu biết về bản chất động kinh còn hạn chế nên việc xác định *động kinh cơn lớn khi tỉnh giấc* có các chỉ tiêu chẩn đoán giống động kinh nguyên phát chỉ dựa vào giờ xuất hiện là chưa thỏa đáng. Cũng tương tự, một chỉ tiêu quan trọng để chẩn đoán động kinh nguyên phát là xét nghiệm yếu tố di truyền, nhưng khi các phương tiện xét nghiệm hiện nay còn chưa đủ nhạy thì chất lượng chẩn đoán chắc chắn bị ảnh hưởng. Cuối cùng, do cần phối hợp nhiều thông tin để chẩn đoán nên cần có thời gian và chỉ thầy thuốc chuyên khoa mới có thể áp dụng được.

Bảng 5.2. Phân loại Quốc tế động kinh và hội chứng động kinh (1989).

Động kinh và các hội chứng động kinh cục bộ

Động kinh nguyên phát liên quan đến tuổi

- Động kinh lành tính ở trẻ nhỏ có hoạt động kịch phát ở vùng Rolando
- Động kinh lành tính ở trẻ nhỏ có hoạt động kịch phát ở vùng chẩm
- Động kinh nguyên phát khi đọc

Động kinh triệu chứng

- Hội chứng Kojewnikow hay động kinh cục bộ liên tục
- Các loại động kinh ở thuỷ: Thái dương, trán, đỉnh, chẩm

Động kinh căn nguyên ẩn: Khi các căn nguyên còn chưa tìm ra, người ta gọi là *động kinh cục bộ căn nguyên ẩn*

Động kinh và các hội chứng động kinh toàn bộ

Động kinh nguyên phát liên quan đến tuổi (từ tuổi nhỏ đến lớn)

- Co giật sơ sinh lành tính có tính chất gia đình
- Co giật sơ sinh lành tính
- Động kinh giật cơ lành tính ở trẻ nhỏ
- Động kinh cơn vắng ở trẻ nhỏ
- Động kinh cơn vắng ở tuổi thiếu niên
- Động kinh giật cơ ở tuổi thanh niên
- Động kinh cơn lớn khi tỉnh giấc
- Động kinh xuất hiện trong một số hoàn cảnh đặc biệt
- Các loại động kinh khác có thể phân loại giống động kinh toàn bộ, nguyên phát nhưng không nằm trong các hội chứng đó.

Động kinh căn nguyên ẩn hay động kinh triệu chứng, đặc biệt

- Các cơn co thắt tuỗi thơ (hội chứng West)
- Hội chứng Lennox-Gastaut
- Động kinh với các cơn giật cơ đứng không vững
- Động kinh với các cơn vắng ý thức có giật cơ

Động kinh triệu chứng

- Động kinh không có căn nguyên đặc hiệu
- Bệnh não giật cơ sờm
Bệnh não tuỗi thơ xuất hiện sớm với hoạt động bùng phát-dập tắt (hội chứng Ohtahara)
- Các cơn khác
- Các hội chứng đặc hiệu: Nhiều căn nguyên chuyển hóa và thoái hóa có thể xếp vào phần này.

Động kinh không xác định được là cục bộ hay toàn bộ

- Phối hợp giữa các cơn động kinh toàn bộ và cục bộ, đặc biệt là:

Các cơn sơ sinh

Động kinh giật cơ nặng nề

Động kinh với các nhọn - sóng liên tục trong giấc ngủ chậm

Động kinh kèm thắt ngôn mắc phải (hội chứng Landau-Kleffner)

- Không có đặc điểm điển hình là cục bộ hay toàn bộ.

Các hội chứng đặc biệt

- Các cơn xảy ra ngẫu nhiên liên quan đến một tình huống gây động kinh thoáng qua:
- Co giật do sốt cao
- Các cơn chỉ xuất hiện khi có yếu tố nhiễm độc hoặc chuyển hóa
- Cơn đơn độc, trạng thái động kinh đơn độc

ĐỘNG KINH VÀ HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH CỤC BỘ

ĐỘNG KINH CỤC BỘ NGUYÊN PHÁT

Các cơn động kinh cục bộ nguyên phát thường không có biểu hiện của tổn thương thần kinh khu trú hoặc sa sút trí tuệ. Không thấy bất thường trên thăm dò hình ảnh học. Thể bệnh này thường do di truyền và đây cũng là yếu tố duy nhất có thể phát hiện được. Những bệnh nhân này thường thấy trong tiền sử gia đình có người bị động kinh. Điện não đồ có hoạt động nền và cấu trúc giấc ngủ bình thường. Các bất thường cục bộ có thể là dấu hiệu gợi ý và tần số các bất thường này tăng lên trong khi ngủ.

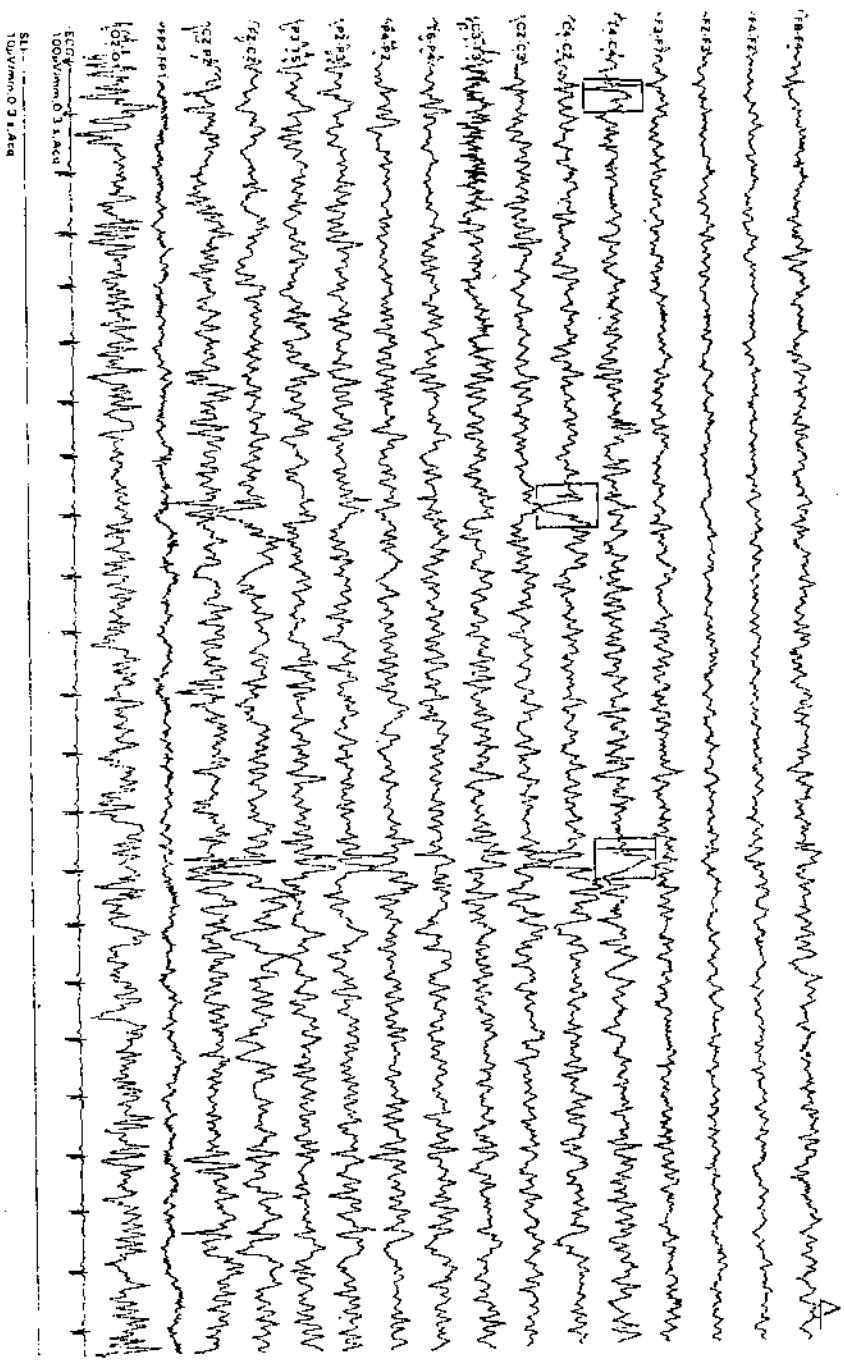
Động kinh cục bộ lành tính với các nhợn ở trung tâm-thái dương (động kinh kịch phát Rolando)

Bệnh hay gặp ở trẻ từ 3-13 tuổi, nữ nhiều hơn nam. Tiêu lượng tốt và bệnh khởi ở lứa tuổi trưởng thành. Các cơn động kinh, cơn co giật, cơn vận động thân thể, hoặc tăng trương lực-co giật xảy ra ở nửa mặt hoặc vùng miệng-thanh quản-khí quản là các dấu hiệu hay gặp liên quan rõ ràng với giấc ngủ và biểu hiện dưới dạng khó nói nhưng không mất ý thức. Cơn giật có thể lan đến chi trên cùng bên hoặc toàn bộ hoá thứ phát. Có thể gặp cả rối loạn cảm giác thân thể dưới dạng tê nửa người cùng bên với co giật.

Điện não đồ ngoài cơn cho thấy những nhợn chậm, hai pha, biên độ lớn vùng trung tâm-thái dương, tần số tăng dần khi vào giấc ngủ và tồn tại ở tất cả các giai đoạn của giấc ngủ. Các hoạt động điện não này có khuynh hướng lan tỏa hai bên (hình 5.5). Do các loại động kinh này hay xuất hiện trong khi ngủ nên chỉ định ghi điện não đồ trong giấc ngủ trưa là rất cần thiết vì nhiều khi ghi điện não khi tỉnh không phát hiện được bất thường.

Động kinh lành tính kịch phát ở vùng chẩm ở trẻ nhỏ

Gastaut (1982) là người đầu tiên mô tả bệnh cảnh lâm sàng của động kinh lành tính ở trẻ nhỏ có biểu hiện kịch phát thuỳ chẩm. Cơn khởi đầu thường đặc trưng bằng những hội chứng thị giác: Ảo tưởng, ảo giác cơ bản, thong manh xảy ra đột ngột rồi tiến triển thành những cơn co giật nửa người, các cơn động kinh cục bộ phức tạp kèm theo các động tác tự động hoặc các cơn động kinh thứ phát toàn bộ hóa. Sau cơn động kinh, 1/4 các trường hợp bệnh nhân có biểu hiện đau đầu kiểu migrain.



Hình 5.5. Động kinh kịch phát vùng Rolando. Bệnh nhi 8 tuổi, xuất hiện các cơn động kinh lẩn đầu không có yếu tố khởi phát.

DND: Nhịp – sóng ghi ngoài cơn ở vùng đỉnh – trung tâm. Đạo trinh II. Khuếch đại: 35 μ V và 1s.

Điện não đồ ngoài cơn đặc trưng bằng một hoạt động nền bình thường với những nhọn hoặc nhọn-sóng ở vùng chẩm, biên độ lớn ở một hoặc hai bên. Các hoạt động này chỉ xuất hiện khi nhắm mắt và biến mất khi mở mắt (hình 5.6). Gần đây, Panayiotopoulos (năm 2000) đã mô tả một biến thể của loại động kinh này ở trẻ nhỏ tuổi hơn với sự hiện diện của các hoạt động kịch phát ngay cả khi mở mắt. Đối với những bệnh nhân bị động kinh lành tính có kịch phát ở thuỷ chẩm, các bất thường trên điện não đồ ở ngoài cơn (thậm chí rất đặc hiệu) luôn cần phải phân biệt với những động kinh cục bộ triệu chứng thuỷ chẩm hoặc với những động kinh căn nguyên ẩn do tiên lượng của hai loại sau này kém khả quan hơn. Tóm lại, chẩn đoán thể động kinh lành tính kịch phát thuỷ chẩm ở trẻ nhỏ cần hết sức thận trọng. Chỉ sau khi đã làm các thăm dò chức năng về hình thái học cũng như sau một thời gian theo dõi nhất định mới có thể chẩn đoán chắc chắn.

Động kinh nguyên phát khi đọc

Cơn động kinh vận động hoặc cảm giác-vận động vùng mặt, miệng xuất hiện sau một thời gian đọc to (xảy ra ở tuổi trẻ, tuổi trung bình là 17,7). Tiên lượng loại động kinh này tương đối khả quan.

Các thể động kinh khác

Bên cạnh ba thể nêu trên, còn có một số thể động kinh cục bộ nguyên phát không xếp loại trong bảng phân loại động kinh. Các thể này không có đặc điểm điện sinh lý theo tiêu chuẩn đặt ra nhưng tiến triển tương đối lành tính hay xảy ra ở trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh.

ĐỘNG KINH CỤC BỘ TRIỆU CHỨNG

Động kinh cục bộ triệu chứng thường là biểu hiện lâm sàng của một tổn thương thực thể ở não. Do vậy, bên cạnh việc điều trị bằng thuốc kháng động kinh, cần được quan tâm giải quyết các nguyên nhân này. Nguyên nhân gây động kinh rất đa dạng, đòi hỏi phải khai thác kỹ tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng và sử dụng các phương tiện cận lâm sàng mới xác định được.

Ngoài hai trường hợp hiếm gặp có biểu hiện đặc thù là hội chứng Kojewnikow và các hội chứng động kinh liên quan đến yếu tố khởi phát cơn đặc hiệu, động kinh triệu chứng có biểu hiện rất đa dạng về lâm sàng cũng như về điện não tùy thuộc vào vùng tổn thương ở não.

Hội chứng Kojewnikow

Hội chứng này còn gọi là động kinh cục bộ liên tục. Người ta thường gặp hội chứng Kojewnikow dưới hai dạng:

Hội chứng Kojewnikow typ 1: Tiến triển rất nặng hay gấp ở trẻ em hơn người lớn. Bệnh thường xảy ra sau một bệnh lý gây động kinh (khối u, bệnh mạch máu, viêm nhiễm hoặc sau chấn thương) vùng vỏ não vận động Rolando. Biểu hiện lâm sàng là các cơn giật từng nhóm cơ xảy ra liên tiếp, dai dẳng tại một vị trí của cơ thể rất khó cắt bằng thuốc kháng động kinh. Điện não đồ thấy ổ phóng lực cục bộ (hình 5.7). Về nguyên tắc, loại động kinh này tiến triển theo căn nguyên gây bệnh và có thể điều trị bằng phẫu thuật khi có chỉ định.

Hội chứng Kojewnikow typ 2: Gây ra do một tổn thương thần kinh tiến triển nặng nề- viêm não Rasmussen (bệnh tự miễn do tự sản xuất kháng thể kháng các receptor glutamat typ 3). Đây là bệnh tiến triển xấu gấp ở trẻ nhỏ. Bên cạnh động kinh cục bộ liên tục giai đoạn khởi đầu của bệnh còn có các thể động kinh cục bộ khác ở giai đoạn sau. Có thể liệt nửa người, động tác bất thường và rối loạn chức năng hoạt động cao cấp. Trên hình ảnh học thấy teo tiến triển một bên bán cầu. Điều trị nội khoa kết hợp kháng động kinh, kháng virus, corticoid, globulin miễn dịch cho kết quả không ổn định. Phẫu thuật có thể cắt cơn nhưng ít nhiều có di chứng.

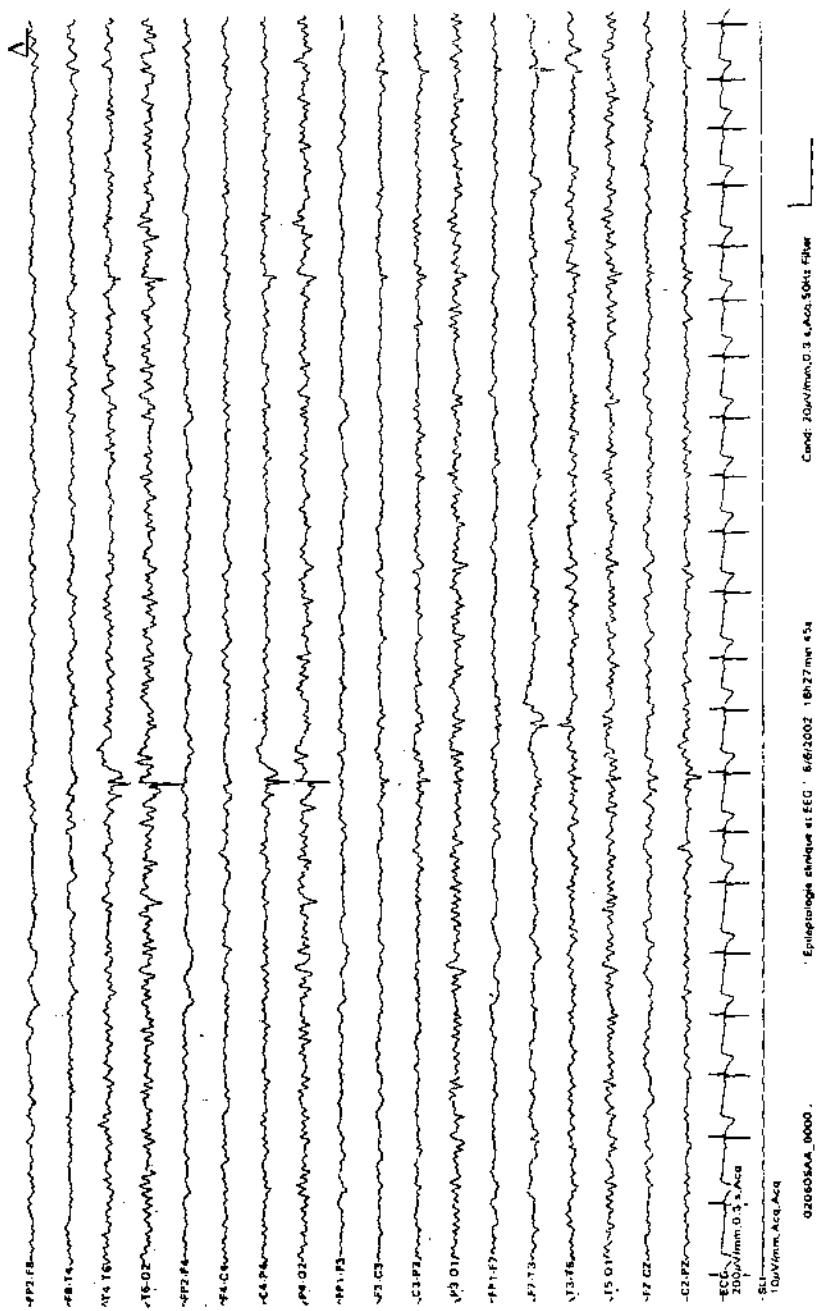
Động kinh cục bộ liên quan với các yếu tố khêu gợi đặc hiệu

Đặc trưng là cơn động kinh cục bộ liên quan trực tiếp đến một kích thích đặc hiệu từ bên ngoài. Hai nhóm thường gặp là:

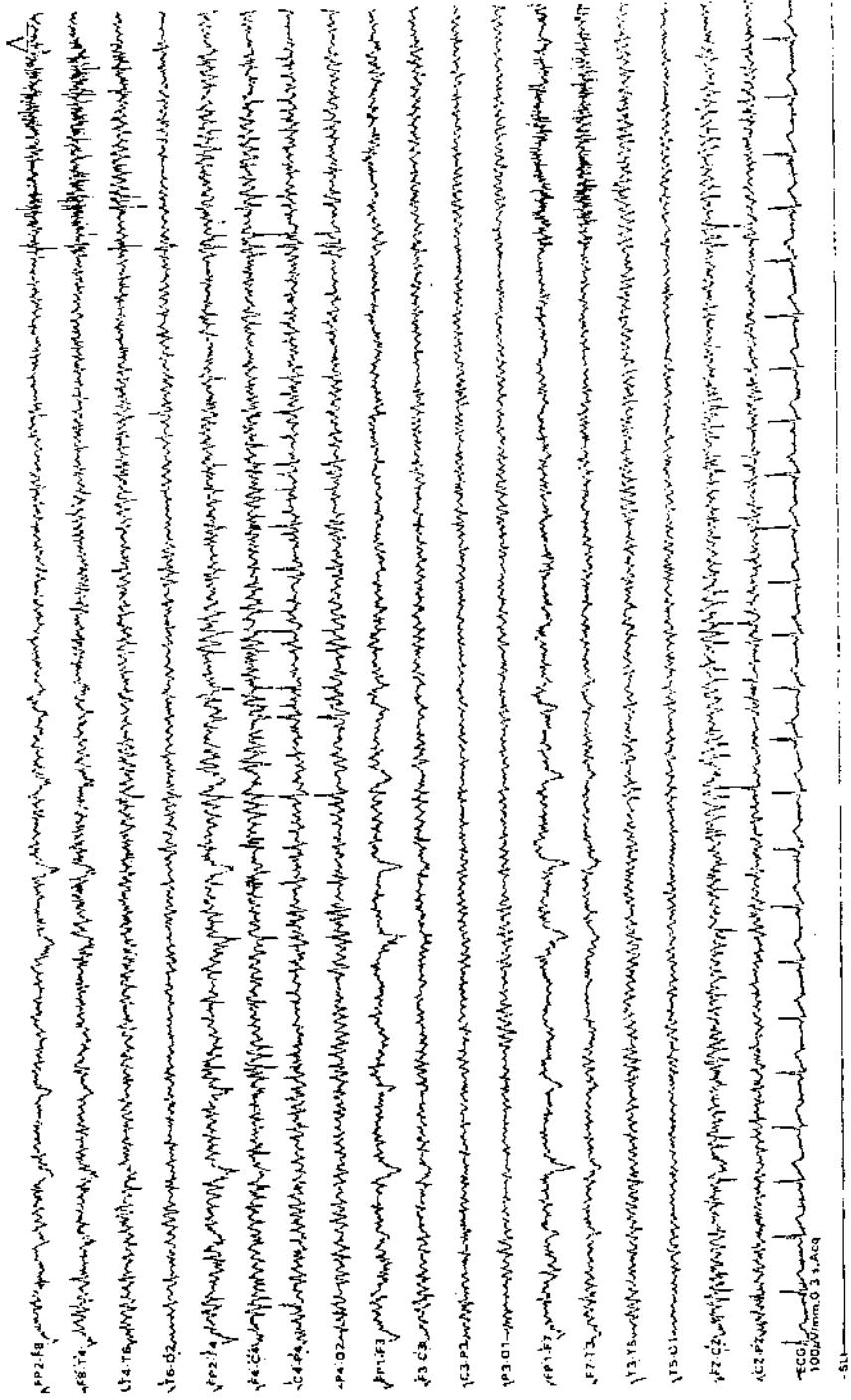
- Các cơn động kinh kiểu “giật mình”: Loại này thường xuất hiện trên những trường hợp tổn thương não đã có trước hoặc trong thời kỳ chu sinh. Ở những bệnh nhân này, các cơn động kinh phản xạ được phát động do những tiếp xúc, va chạm bất ngờ hoặc kích thích mạnh, đột ngột vào hệ thống cảm giác- giác quan và biểu hiện trên lâm sàng bằng triệu chứng tăng trương lực.
- Một số cơn động kinh cục bộ triệu chứng xuất hiện sau các cử động mạnh.

Các loại động kinh thùy

Triệu chứng lâm sàng của động kinh cục bộ rất đa dạng, phụ thuộc vào chức năng của thùy não chứa ổ kích thích gây nên cơn động kinh. Các triệu chứng đầu tiên của cơn động kinh là những dấu hiệu lâm sàng hết sức quan trọng chỉ điểm vị trí của các ổ phóng lực trên não. Cần phải khai thác kỹ các triệu chứng, vị trí khởi đầu của cơn phối hợp với ghi điện não đồ, đặc biệt là điện não đồ video để khu trú vị trí tổn thương. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý biểu hiện lâm sàng quan sát được có thể là rối loạn chức năng của vùng não ở xa ổ gây động kinh, là kết quả của các phóng lực lan tỏa tại vỏ não và dưới vỏ tạo nên. Chính vì vậy, trong các thể động kinh mô tả dưới đây, chúng ta sẽ thấy có sự chồng chéo về triệu chứng học giữa các cơn động kinh xảy ra ở các thùy khác nhau của não.



Hình 5.6. Động kinh lähn tinh kích phát vùng chẩm. Bệnh nhi 8 tuổi, đau đầu dữ dội thành cơn hai bên kèm theo buồn nôn và nôn. Kèm theo đau đầu là rối loạn thị giác và khó tiếp xúc. ĐND: Các nhọn chẩm – thái dương ứu thể bên phải (ngoại con).
Đạo trình 1. Khuếch đại 100 µV và 1s.



Hình 5.7. Động kinh Kojewnikow typ 1. Bệnh nhân nam 42 tuổi, giật liên tục ngắn tay cái bên trái. ĐNNĐ:
Nhịp đổi pha xuất hiện liên tục ở vùng trung tâm phải (C4). Đạo trình I. Khuếch đại 35 µV và 1s.

Động kinh thùy thái dương là dạng thường gặp nhất trong nhóm động kinh thùy. Các cơn động kinh này thường khởi đầu ở lứa tuổi thiếu nhi, tuổi vị thành niên hoặc người trẻ tuổi. Trong tiền sử, những bệnh nhân này thường có sốt cao co giật hoặc nhiều bệnh nhân có tiền sử gia đình động kinh. Biểu hiện lâm sàng là các cơn cục bộ đơn giản phối hợp với các cơn cục bộ phức tạp, kéo dài từ 1 đến 2 phút, hiếm gặp toàn bộ hóa. Sau đây là các triệu chứng có thể gặp:

- *Các triệu chứng chủ quan đa dạng:* Đau đầu mơ hồ, tức vùng thượng vị lan lên trên, khó thở, đau thắt vùng bụng, cảm giác bốc hỏa, lạnh công, rối loạn xúc cảm (cảm giác sợ hãi, hốt hoảng, có thể thấy các cảnh rùng rợn, có các cơn đói, cơn khát ghê gớm, cảm giác khoan khoái dễ chịu rất hiếm gặp).
- *Các dấu hiệu nhận cảm, giác quan:* Bệnh nhân thấy các hiện tượng mình “đã thấy”, “đã trải qua” ở đâu đó nhưng không nhớ rõ; các hiện tượng, các cảnh rất đặc biệt chưa hề thấy, chưa hề trải qua bao giờ. Các cảnh do bệnh nhân mô tả có thể là những điều xảy ra trong cuộc sống của chúng ta, cũng có thể là các cảnh hoàn toàn xa rời với cuộc sống. Nếu chứng kiến cơn trong những thời điểm này có thể thấy như bệnh nhân đang sống trong mơ.
- *Biểu hiện rối loạn ngôn ngữ* trong trường hợp có tổn thương diện ngôn ngữ ở bán cầu ưu thế.
- *Các ảo giác về tâm thần- giác quan* thường liên quan nhiều với chức năng thị giác. Trong cơn bệnh nhân có thể biểu hiện chứng loạn thị về hình thể: nhìn các sự vật thành một hình dạng khác với hình ảnh vốn có của nó (metamorphopsie); có thể thấy các vật trở nên to lớn lạ thường hoặc trở nên nhỏ li ti, có thể thấy các vật tự nhiên tách xa ra hoặc sát lại gần nhau. Có thể đó là những ảo giác không liên quan đến vật thể: bệnh nhân có thể mô tả lại là trong cơn mình nhìn thấy cảnh đám rước, cảnh lễ hội. Ngoài ra bệnh nhân có thể có các ảo giác về thính giác (âm nhạc hoặc lời nói), ảo giác về khứu giác hoặc vị giác (thường ngửi thấy các mùi vị khó chịu). Đôi khi bệnh nhân có các ảo giác biến dạng cơ thể như thay đổi hình dạng và vị trí các bộ phận của cơ thể, cảm giác bàn chân ma...
- *Các động tác tự động* liên quan đến thể động kinh cục bộ phức tạp. Khác với cơn cục bộ đơn giản đơn thuần chỉ có các triệu chứng nêu trên, trong trường hợp này ý thức bệnh nhân bị rối loạn tạm thời (có thể không hoàn toàn hoặc không rối loạn) và ảnh hưởng ngay đến độ tinh táo của người bệnh. Bệnh nhân thường mô tả có cảm giác khó chịu từ vùng thượng vị lan lên. Tiếp theo người bệnh dừng mọi hành động, động tác đang làm và xuất hiện các động tác tự động ở khu vực

miệng: nhai tóp tép, liếm môi, nuốt nước bọt kèm theo tay mân mê các đồ vật trên bàn, lục tìm các vật trong túi, nét mặt trở nên đờ đẫn. Trong lúc này thường có các biểu hiện rối loạn thần kinh thực vật kèm theo như xanh tái hoặc đỏ mặt, giãn đồng tử.

Động kinh vùng thái dương cũng có thể biểu hiện bằng *rối loạn cảm xúc hành vi* kèm theo các ảo giác khứu giác và vị giác. Nếu các biểu hiện rối loạn trên kéo dài thì thường kèm theo hiện tượng lú lẫn sau cơn rối loạn định hướng không gian và thời gian, đôi khi giảm độ tinh táo. Rối loạn khí sắc như hưng cảm hoặc hung hăng có thể gặp. Có thể gặp quên sau cơn mặc dù không mất tiếp xúc.

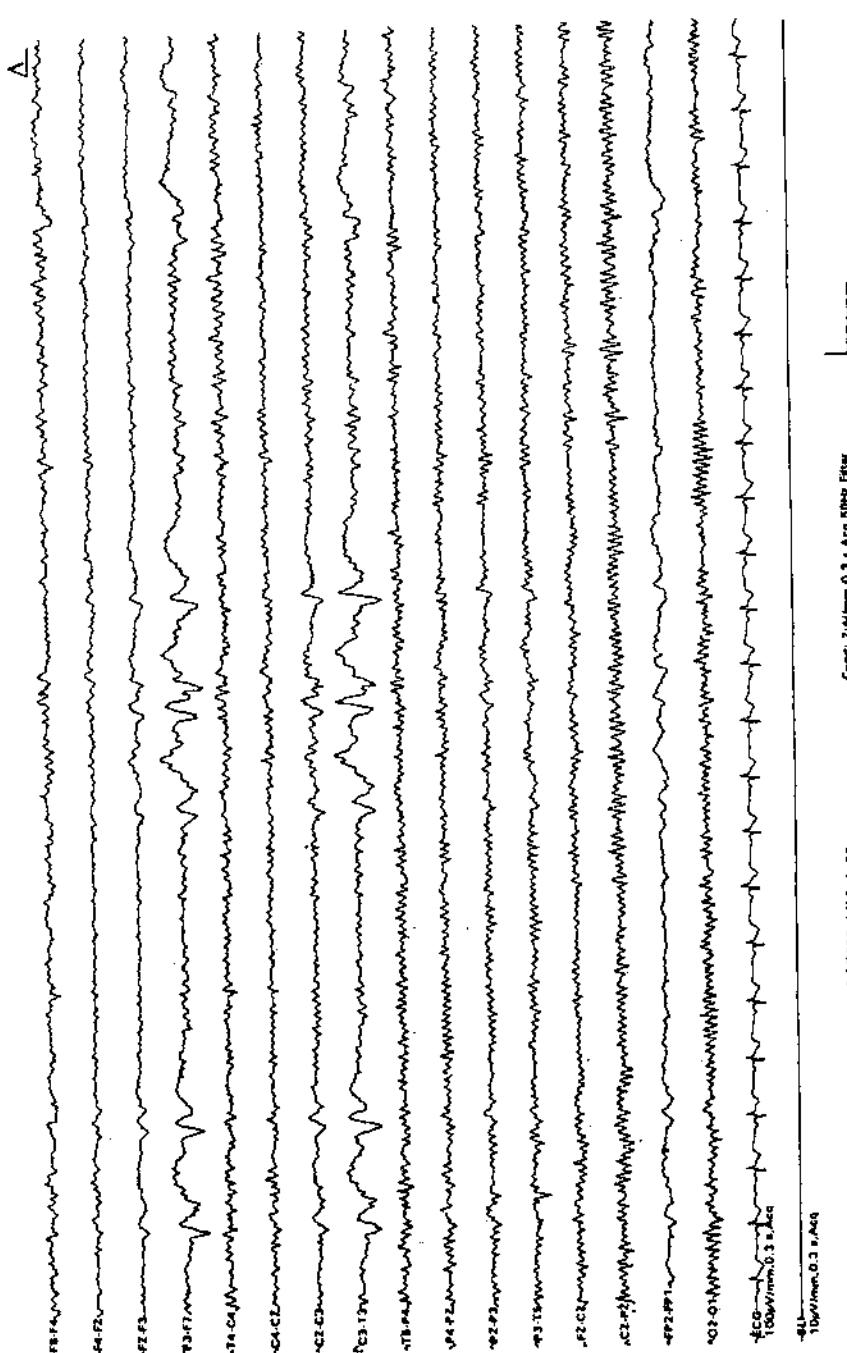
Điện não đồ ngoài cơn có thể thấy các hoạt động kịch phát cục bộ, ưu thế vùng thái dương trước ở một hoặc hai bên, nhưng có khi lại là một ổ sóng chậm dưới dạng theta hoặc delta đa dạng (hình 5.8). Điện não đồ trong cơn thấy đột ngột biến mất các hoạt động nền, xuất hiện nhịp nhanh, biên độ thấp khu trú trước khi có dấu hiệu lâm sàng. Các hoạt động này tăng dần về biên độ và giảm dần về tần số để xuất hiện các nhọn, nhọn-sóng, sóng chậm thành nhịp.

Động kinh thùy trán cũng là loại tương đối hay gấp trong số các động kinh thùy. Biểu hiện lâm sàng của loại động kinh này đa dạng, có thể đó là các cơn cục bộ đơn giản, cơn cục bộ phức tạp, cơn cục bộ toàn thể hóa nhanh. Nhiều trường hợp, triệu chứng lâm sàng trở nên phức tạp hơn khi có sự phối hợp các loại cơn nói trên.

Các cơn động kinh thùy trán xảy ra với tần số khá dày nhưng thời gian của mỗi một cơn thường rất ngắn, có xu hướng xảy ra nhiều về đêm. Biểu hiện lâm sàng có thể là cơn cục bộ phức hợp nhưng không thấy lú lẫn sau cơn hoặc chỉ lú lẫn thoáng qua. Cơn có thể tiến triển tối toàn bộ hóa rất nhanh với các biểu hiện nổi bật là rối loạn trương lực cơ và tư thế. Khởi đầu cơn bệnh nhân có thể có các động tác, dáng điệu rất đặc biệt. Bệnh nhân có thể bị ngã do cơn toàn bộ hóa thứ phát nhanh. Do thùy trán chiếm một diện rất rộng nên trên lâm sàng có thể có rất nhiều dạng cơn động kinh khác nhau tùy thuộc vào vị trí của ổ kích thích gây động kinh. Tuy nhiên trên thực tế khó mà xác định một cách chính xác tuyệt đối kích thích xuất phát từ điểm nào của thùy trán.

Các cơn động kinh do tổn thương vùng vỏ não vận động

- Biểu hiện lâm sàng bằng các cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng vận động có thể có *hành trình Jackson*. Cơn khởi đầu từ một vị trí nhất định thường là từ ngón tay cái, ngón chân cái hoặc nửa mặt. Ở các vị trí này xuất hiện co cứng sau đó giật có nhịp và lan truyền theo một hành trình nhất định sang lượt các phần kế cận của một bên cơ thể.



Hình 5.8. Điện não đồ ngoài cơn: Các đ sóng chậm hai bên thái dương ưu thế bên trái. Bệnh nhân nam 30 tuổi. Thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng bình thường. Động kinh cục bộ thái dương cảm nguyễn ẩn. Đạo trình II. Khuếch đại: 35 μ V và 1s.

- *Cơn cục bộ vận động đơn giản không có hành trình Jackson.* Thường biểu hiện bằng hiện tượng co giật tại chỗ của một bộ phận hay một phần của nửa người. Các cơn co giật này có thể tồn tại trong một khoảng thời gian ngắn hoặc kéo dài nhưng không lan truyền sang các phần kế cận. Sau cơn giật thường có liệt nửa người tạm thời (liệt Todd). Vị trí, mức độ và sự lan truyền của co giật phụ thuộc vào vị trí và hoạt động của ổ phóng lực ở vùng vận động của vỏ não bên đối diện.

Các cơn động kinh liên quan đến diện vận động phụ: biểu hiện lâm sàng bằng các cơn rối loạn ngôn ngữ, có hai dạng:

- Ngừng đột ngột các câu đang nói, bệnh nhân rất muốn nói tiếp nhưng không thể phát âm được một từ nào.
- Nhắc lại liên tục một âm, một từ, một cụm từ hay một câu.

Kèm theo biểu hiện rối loạn phát âm có thể có dấu hiệu tăng trương lực cơ ở một phần cơ thể tạo nên dáng điệu hết sức đặc biệt (người bệnh nhìn trùng trùng vào tay giơ cao, bàn tay nắm chặt giống “tư thế đánh nhau”).

Các cơn động kinh liên quan đến vùng hôi trai: Biểu hiện lâm sàng bằng các cơn cục bộ phức tạp. Các cơn này thường khởi đầu bằng các động tác tự động đa dạng kèm theo rối loạn thực vật và cảm xúc.

Các cơn động kinh liên quan đến cực trán: Thường mất tiếp xúc ngay từ đầu hoặc rơi vào trạng thái mơ mộng kèm các cơn quay mắt- quay đầu. Có thể quay đầu về một bên và quay mắt về bên đối diện. Đôi khi cơn quay mắt quay đầu tiến triển lan rộng ra cả các cơ trực, thân thể quay ngược với hướng quay đầu, bệnh nhân thường bị ngã.

Các cơn động kinh liên quan đến vùng trán - ổ mắt: Biểu hiện bằng các cơn động kinh cục bộ phức tạp khởi đầu bằng các động tác tự động và ảo khứu.

Các cơn động kinh liên quan đến trán thùy trán: Biểu hiện bằng các cơn tăng trương lực, co giật, có thể kèm cơn quay và thường mất ngôn ngữ tạm thời nếu tổn thương bán cầu ưu thế.

Các cơn động kinh liên quan đến hôi nắp: Biểu hiện lâm sàng bằng các cơn cục bộ phức hợp kèm các động tác tự động ở miệng như nhai, liếm, nuốt. Các biểu hiện này xuất hiện cùng với co giật ở nửa mặt, ảo vị giác, đôi khi có rối loạn cảm giác (tê cổng bàn tay).

Trong các trường hợp động kinh thùy trán, điện não ngoài cơ có thể bình thường hoặc có thể thấy các nhọn hay sóng chậm ở vùng trán một hoặc hai bên (hình 5.9). Việc xác định vị trí cụ thể của các ổ sóng bệnh lý thường khó

khăn khi động kinh xuất phát từ phần nền hay phần giữa của thùy trán. Điện não đồ trong cơn biểu hiện bằng các kịch phát nhanh điện thế không cao xen kẽ các đợt kịch phát nhọn, nhọn sóng là các hoạt động chậm có nhịp hoặc các kịch phát sóng chậm điện thế cao lan tỏa hai bên. Tiếp theo các bất thường này là suy giảm điện thế trên tất cả các kênh.

Động kinh thùy chẩm

Động kinh thùy chẩm không phải là loại hiếm gặp nhưng thường bị bỏ qua trong một thời gian dài trước khi bệnh nhân đến với các thầy thuốc chuyên khoa thần kinh.

Biểu hiện lâm sàng thường gặp là các cơn động kinh cục bộ đơn giản với các triệu chứng liên quan đến thị giác. Các hình thái lâm sàng động kinh thùy chẩm thường là các hiện tượng đơn lẻ về thị giác. Bệnh nhân thường mô tả đột nhiên thấy các vật sáng, tia chớp hoặc các điểm tối, khuyết một phần thị trường hay mù thoáng qua. Các hiện tượng này có thể xuất hiện ở một khu vực nhất định của thị trường nhưng cũng có những trường hợp lan rộng. Các cơn động kinh thùy chẩm có thể xuất hiện một cách tự nhiên hoặc có thể xuất hiện sau động tác néo mắt hay liếc mắt. Có thể gặp các ảo giác thị giác (thường liên quan đến những hình ảnh đã từng nhìn thấy), thấy hiện tượng dị hình phức tạp với màu sắc rực rỡ. Hình ảnh biến đổi tự thân của bệnh nhân ít gặp.

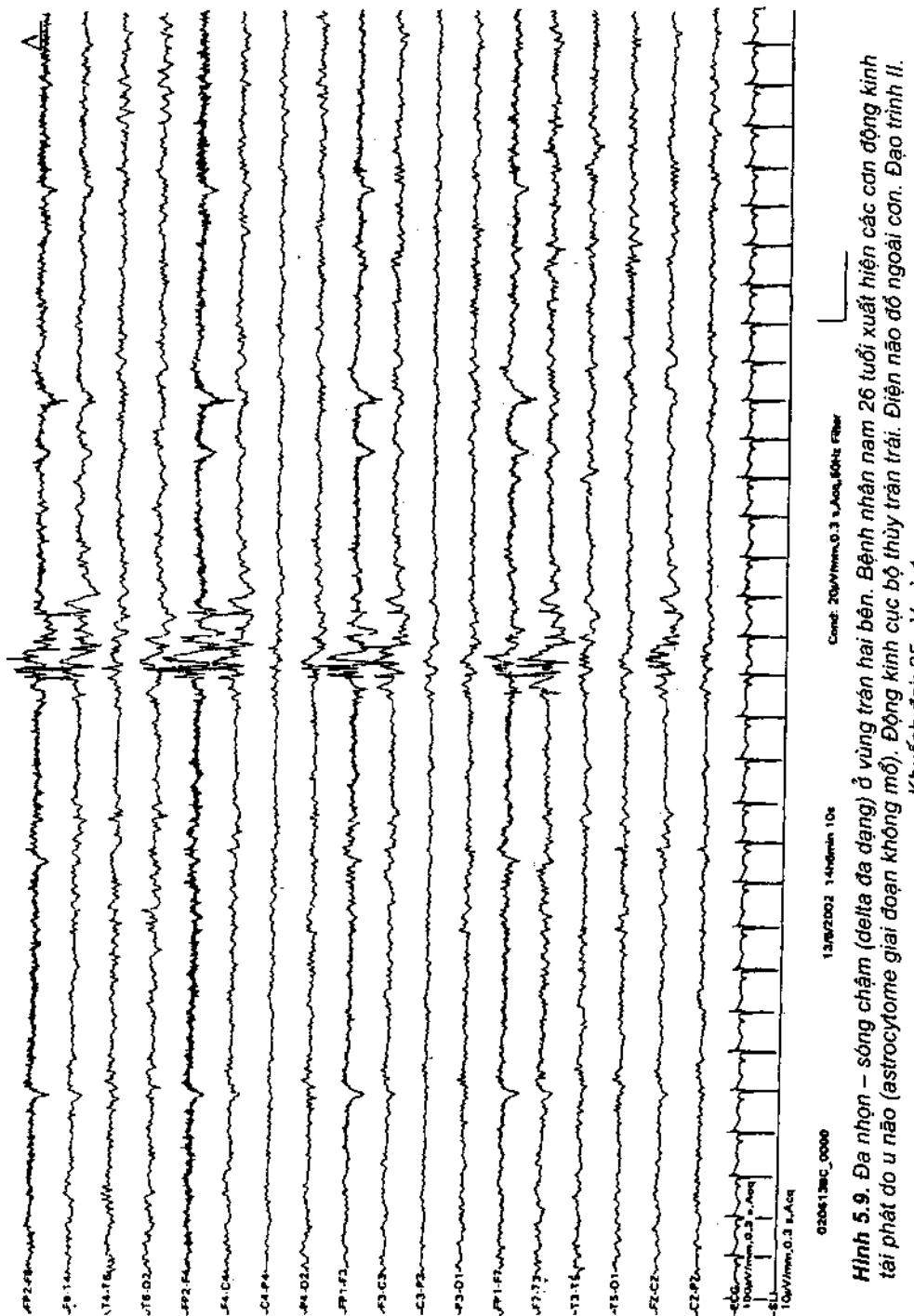
Các cơn động kinh xuất phát từ vùng giáp ranh đỉnh-chẩm-thái dương thường biểu hiện bằng các hiện tượng thị giác phức tạp như nhìn thấy các vật bị biến đổi hình dạng, kích thước, khoảng cách, màu sắc.

Hiện tượng quay mắt- quay đầu quá mức thường xảy ra với các động kinh thùy trán nhưng cũng có thể xảy ra với các cơn động kinh xuất phát từ vùng đỉnh- chẩm.

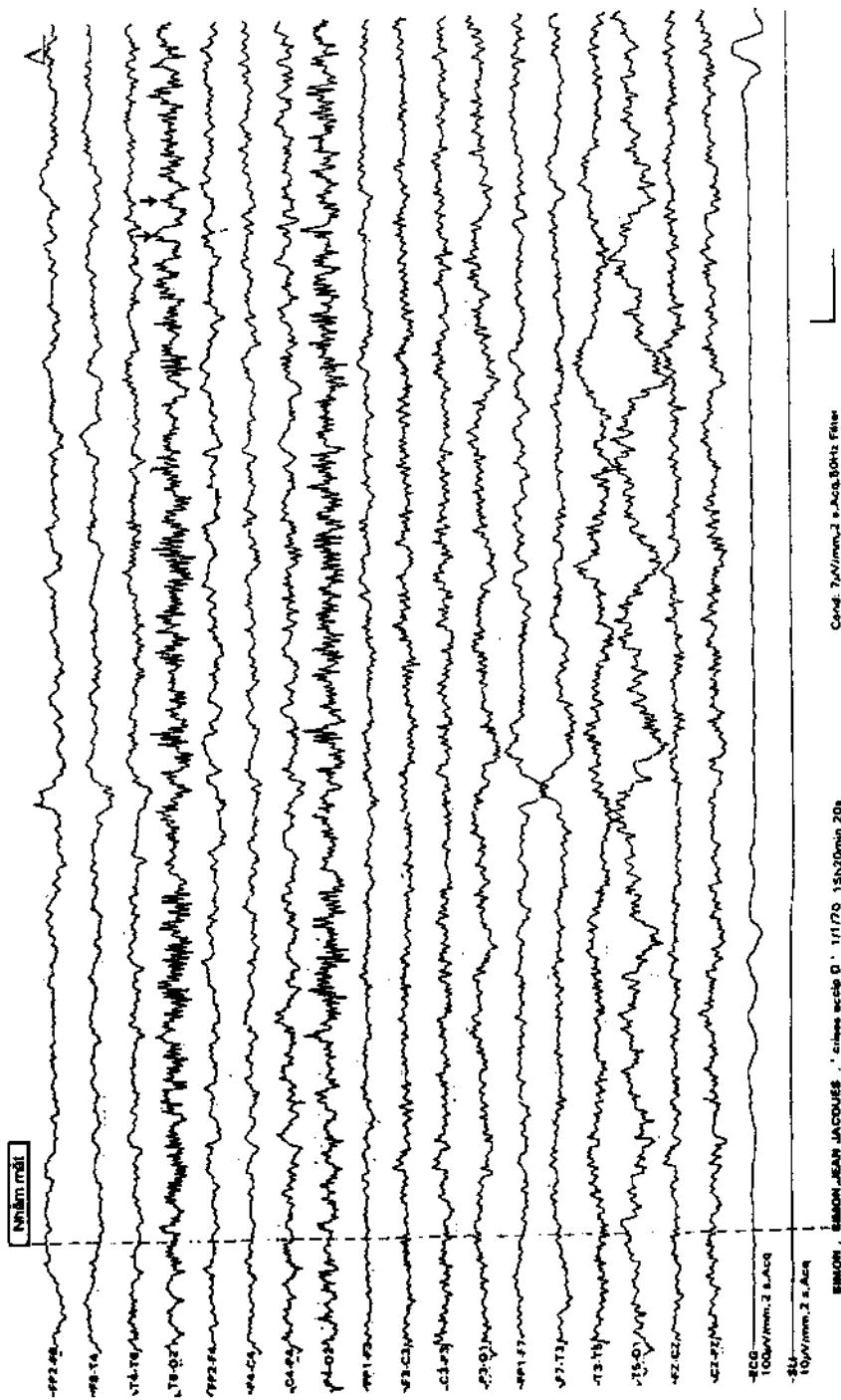
Động kinh thùy chẩm có thể biểu hiện bằng các cơn cục bộ phức tạp. Các cơn này thường khởi đầu bằng cơn cục bộ đơn giản với triệu chứng thị giác sau đó chuyển thành cơn cục bộ phức tạp với các rối loạn ý thức kèm theo các động tác tự động do phóng lực động kinh lan từ thùy chẩm sang thùy thái dương cùng bên. Các cơn động kinh cục bộ thùy chẩm cũng có thể tiến triển tới toàn bộ hóa thứ phát. Điện não đồ trong cơn: Hoạt động truyền nạp vùng chẩm (hình 5.10). Ngoài cơn có thể thấy các nhọn ở vùng chẩm.

Động kinh thùy đỉnh

Trên lâm sàng các cơn động kinh thùy đỉnh thường hiếm gặp hơn các loại cơn động kinh thùy khác.



Hình 5.9. Đa nhụy – sóng chậm (delta đa dạng) ở vùng trên hai bên. Bệnh nhân nam 26 tuổi xuất hiện các cơn động kinh tái phát do u não (astrocytome giai đoạn không成熟). Động kinh cục bộ thùy trán trái. Điện não đồ ngoài con. Đạo trình III.
Khuếch đại: 35 μ V và 1s.



Hình 5.10. Cơn động kinh cục bộ thùy chẩm: Nhịp tuyễn naps, theo sau là chậm dần hoạt động nên với sự xuất hiện của một ổ sóng chậm mài dốc (mũi tên) ở vùng chẩm phải (T6 – 02; P4 – 02). Bệnh nhân nam 63 tuổi nghiên rơm, mâu tụ trong nhu mô não bên phải đã được dẫn lưu. Tê nửa người trái kèm theo những động tác co giật. Chuyển đao I. Khuếch đại: 35 µV và 1s.

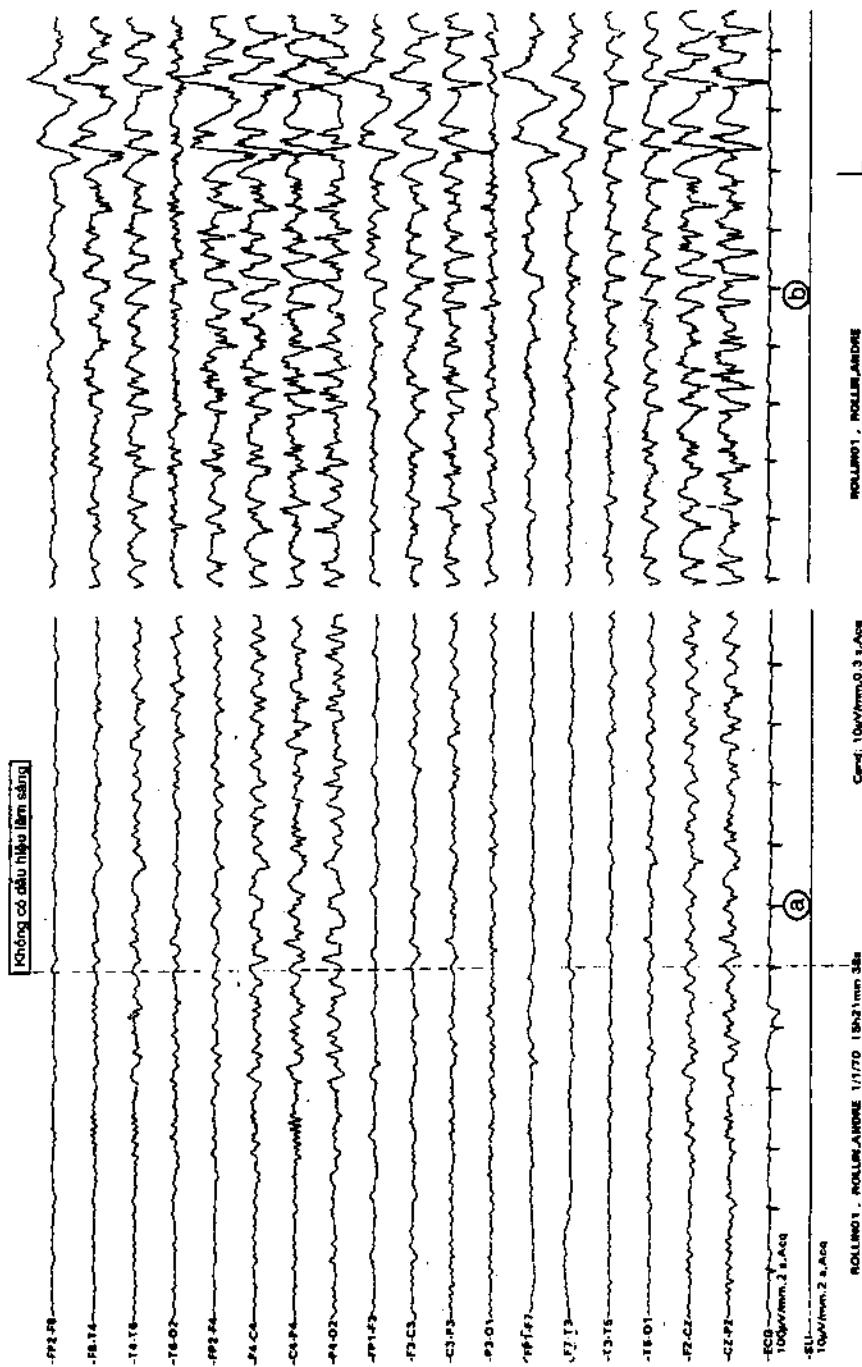
Biểu hiện lâm sàng của loại này là các cơn động kinh cục bộ đơn giản với triệu chứng cảm giác hoặc giác quan. Bệnh nhân cảm thấy có các cảm giác bất thường như tê cứng, bỏng buốt, ngứa, cảm giác như điện giật hoặc các dị cảm khó chịu khác đột ngột xuất hiện ở một vùng cơ thể. Các cảm giác bất thường này có thể xảy ra thành từng cơn tại một vị trí hoặc di chuyển theo hành trình Jackson. Vị trí xuất hiện các cơn rối loạn cảm giác liên quan đến vị trí các điểm kích thích của vỏ não vùng đỉnh bên đối diện. Cảm giác tê cứng lưỡi hay phổi hợp với các cảm giác bất thường khác ở mặt như tê, buốt, lạnh, ngứa (thường xuất hiện cả ở hai bên). Một số cảm giác đặc biệt như thấy một phần cơ thể chuyển động, bị dời chỗ hay cảm giác một bộ phận, một phần hay một nửa cơ thể biến mất thường liên quan đến động kinh xuất phát từ vùng đỉnh của bán cầu ưu thế. Động kinh liên quan đến thùy đỉnh bán cầu ưu thế đôi khi còn biểu hiện dưới dạng rối loạn tiếp nhận ngôn ngữ và diễn đạt ngôn ngữ. Cảm giác bị nghẹt thở, bị chìm, buồn nôn dữ dội thành từng cơn xuất hiện khi có những kích thích từ mặt dưới hoặc mặt ngoài của thùy đỉnh. Chóng mặt dữ dội kèm theo rối loạn định hướng trong không gian thường liên quan với các cơn động kinh có ổ phóng lực xuất phát từ phần dưới của thùy đỉnh. Các cơn đau mơ hồ, không xác định rõ ràng. Cảm giác lạnh buốt thường liên quan với động kinh hồi nắp trong diện cảm giác thứ cấp. Điện não đồ có thể thấy hiện tượng phóng lực kịch phát cả hai bên, đối bên hay cùng bên (hình 5.11).

Các cơn động kinh cục bộ phức tạp xuất hiện khi phóng lực động kinh lan rộng ra vùng thái dương cùng bên. Các cơn toàn bộ hóa thứ phát cũng có thể xảy ra.

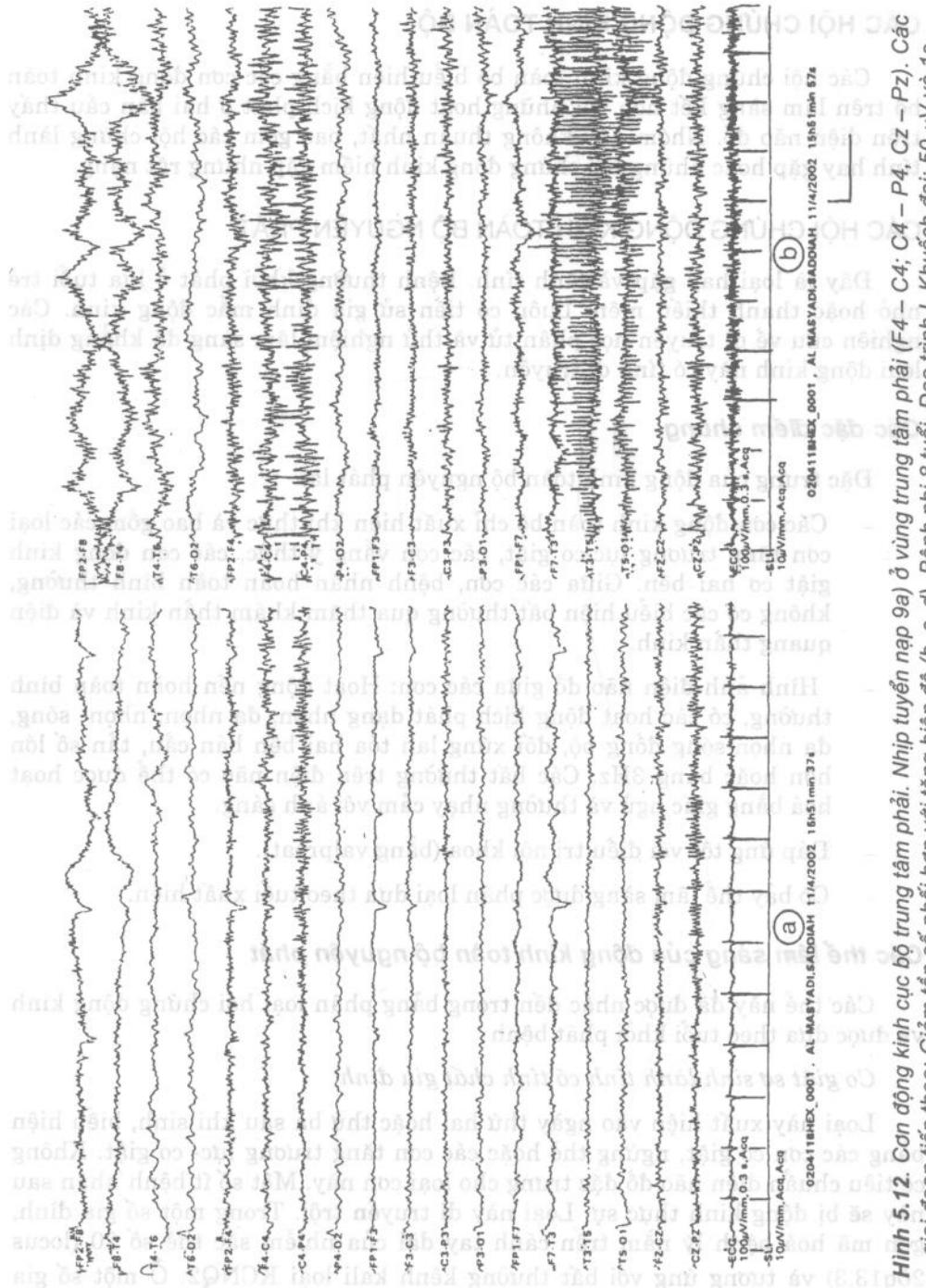
Động kinh vùng trung tâm bao gồm các ổ động kinh nằm tại diện vỏ não xung quanh rãnh Rolando. Lâm sàng là các triệu chứng vận động (co giật) hoặc rối loạn cảm giác nửa người đối diện. Nếu cơn xuất phát từ vùng nắp - thùy đảo sẽ có ảo vị, triệu chứng thực vật dễ nhầm với nguồn gốc thái dương (hình 5.12).

ĐỘNG KINH CỤC BỘ CĂN NGUYÊN ẨN

Động kinh cục bộ căn nguyên ẩn chỉ khác các động kinh cục bộ khác ở chỗ không tìm thấy nguyên nhân. Với sự tiến bộ không ngừng của các phương pháp thăm dò và hình ảnh học, tỉ lệ động kinh căn nguyên ẩn ngày càng giảm và trên thực tế các xét nghiệm tế bào học, gần 100% các trường hợp đều thấy bất thường. Trong số các loại động kinh căn nguyên ẩn, động kinh thùy trán xảy ra ban đêm là loại hay được nói đến với cơ chế di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường. Triệu chứng lâm sàng là từng đợt cơn động kinh vận động xảy ra vào đêm với kiểu hình thay đổi tùy theo từng gia đình. Một số loại khác cũng được đề cập đó là động kinh thái dương có tính chất gia đình di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường, động kinh cục bộ ổ đa dạng di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường, động kinh thái dương có tính chất gia đình với triệu chứng thính giác, động kinh Rolando với thất dụng ngôn ngữ.



Hình 5.11. Cản động kinh cục bộ đỉnh – chẩm-trung tâm-trán phải: Nhịp theta đa dạng tuyển nắp gai đoạn đầu (a), tiếp theo là hoạt động nén chẽm dần phối hợp với tăng biến đổi (b). Bệnh nhân nam 70 tuổi, ngừng tim và hô hấp kèm theo những cơn quay mắt và khép hai chân. Chuyển đao I. Khuếch đại: 50 µV và 1s.



Định 5.12. Cân động kinh cục bộ trung tâm phải. Nhịp tuyển nạp (9a) ở vùng trung tâm phải ($F4 - C4; C4 - P4; Cz - Pz$). Các giai đoạn tiếp theo: Giảm tần số phối hợp với tăng biên độ (b, c, d). Bệnh nhi 8 tuổi. Đạo trình I. Khuếch đại: $50 \mu V$ và 1s.

CÁC HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH TOÀN BỘ

Các hội chứng động kinh toàn bộ biểu hiện bằng các cơn động kinh toàn bộ trên lâm sàng kết hợp với những hoạt động kịch phát ở hai bán cầu thấy trên điện não đồ. Nhóm này không thuần nhất, bao gồm các hội chứng lành tính hay gấp hoặc những hội chứng động kinh hiếm gặp nhưng rất nặng.

CÁC HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH TOÀN BỘ NGUYÊN PHÁT

Đây là loại hay gấp và lành tính. Bệnh thường khởi phát ở lứa tuổi trẻ nhỏ hoặc thanh thiếu niên. Luôn có tiền sử gia đình mắc động kinh. Các nghiên cứu về di truyền học phân tử và thử nghiệm lâm sàng đã khẳng định loại động kinh này có tính di truyền.

Các đặc điểm chung

Đặc trưng của động kinh toàn bộ nguyên phát là:

- Các cơn động kinh toàn bộ chỉ xuất hiện khi thức và bao gồm các loại cơn tăng trương lực-co giật, các cơn vắng ý thức, các cơn động kinh giật cơ hai bên. Giữa các cơn, bệnh nhân hoàn toàn bình thường, không có các biểu hiện bất thường qua thăm khám thần kinh và điện quang thần kinh.
- Hình ảnh điện não đồ giữa các cơn: Hoạt động nền hoàn toàn bình thường, có các hoạt động kịch phát dạng nhọn, đa nhọn, nhọn-sóng, đa nhọn-sóng đồng bộ, đối xứng lan tỏa hai bên bán cầu, tần số lớn hơn hoặc bằng 3Hz. Các bất thường trên điện não có thể được hoạt hoá bằng giấc ngủ và thường nhạy cảm với ánh sáng.
- Đáp ứng tốt với điều trị nội khoa (bằng valproat).
- Có bảy thể lâm sàng được phân loại dựa theo tuổi xuất hiện.

Các thể lâm sàng của động kinh toàn bộ nguyên phát

Các thể này đã được nhắc đến trong bảng phân loại hội chứng động kinh và được dựa theo tuổi khởi phát bệnh

Co giật sơ sinh lành tính có tính chất gia đình

Loại này xuất hiện vào ngày thứ hai hoặc thứ ba sau khi sinh, biểu hiện bằng các cơn co giật, ngừng thở hoặc các cơn tăng trương lực- co giật. Không có tiêu chuẩn điện não đồ đặc trưng cho loại cơn này. Một số ít bệnh nhân sau này sẽ bị động kinh thực sự. Loại này di truyền trội. Trong một số gia đình, gen mã hóa bệnh lý nằm trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 20 (locus 20q13.3) và tương ứng với bất thường kênh kali loại KCNQ2. Ở một số gia

định khác, bất thường về cấu trúc di truyền lại gắn với nhiễm sắc thể số 8 (8q24) và tương ứng với bất thường kênh kali loại KCNQ3.

Co giật sơ sinh lành tính

Đặc trưng của các cơn co giật sơ sinh lành tính là các cơn giật và ngừng thở xảy ra thường xuyên, không ổn định, xuất hiện vào khoảng ngày thứ 5 sau khi sinh. Không bao giờ có cơn tăng trương lực. Điện não đồ giữa các cơn có các hoạt động “theta nhọn dao động”. Tiến triển nói chung tốt và hiếm khi phát triển thành động kinh sau này.

Động kinh giật cơ lành tính ở trẻ nhũ nhi

Là hội chứng hiếm gặp, đặc trưng bởi các đợt giật cơ toàn bộ, ngắn, xảy ra trong năm đầu tiên hoặc năm thứ hai ở những trẻ bình thường. Điện não đồ có các nhọn sóng nhanh, toàn bộ, đồng bộ với giật cơ trên lâm sàng.

Các cơn động kinh có thể kiểm soát dễ dàng bằng thuốc, tiến triển thường tốt. Trong một số ít trường hợp, các rối loạn hành vi hoặc chậm phát triển mức độ trung bình có thể làm cho tiên lượng bệnh xấu hơn. Các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực- co giật có thể xuất hiện ở tuổi thanh thiếu niên.

Động kinh vắng ý thức ở trẻ em

Là một dạng hay gặp của động kinh toàn bộ nguyên phát, xảy ra ở trẻ bình thường trong lứa tuổi học đường. Đỉnh cao của bệnh nằm ở khoảng 7 tuổi, trẻ gái hay gặp hơn trẻ trai.

Các cơn vắng ý thức điển hình rất hay xảy ra, tần số có thể từ 10 đến 200 cơn một ngày (động kinh cơn mau), dễ hoạt hoá bằng thở sâu và có nhiều thể khác nhau: Các cơn vắng ý thức đơn giản hoặc kết hợp với giật cơ, tăng trương lực, mất trương lực, các động tác tự động hoặc các dấu hiệu thần kinh thực vật. Các triệu chứng kèm theo thường kín đáo.

Điện não đồ có hoạt động cơ bản hoàn toàn bình thường, xuất hiện các hoạt động kịch phát dạng nhọn sóng, đều đặn, toàn bộ, đồng bộ và cân xứng với tần số 3 chu kỳ/giây. Các biểu hiện trên điện não nếu kéo dài trên 5 giây sẽ đi kèm với triệu chứng lâm sàng. Đôi khi, trên điện não đồ có thể gặp hình ảnh hoạt động delta thành nhịp ở vùng não sau trong giai đoạn giữa các cơn.

Tiến triển thường tốt. Các cơn vắng ý thức dễ dàng kiểm soát bằng thuốc (valproat, ethosuximide, lamotrigine) và hiếm khi tồn tại cho tới ở tuổi trưởng thành. Trong khoảng 40% các trường hợp, khi đến tuổi thanh thiếu niên, bắt đầu xuất hiện các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật đơn độc hoặc đi kèm với các cơn vắng ý thức. Khi các cơn vắng ý thức xuất hiện muộn (sau 8 tuổi), nhạy cảm với ánh sáng và xuất hiện ở trẻ trai, có biểu hiện kháng thuốc, tiên lượng sẽ xấu. Việc hoà nhập xã hội về sau của những bệnh nhân có cơn vắng ý thức đôi khi gặp khó khăn.

Các hội chứng động kinh khác kèm các cơn vắng ý thức điển hình cũng nằm trong nhóm động kinh toàn bộ nguyên phát nhưng không được liệt kê trong bảng phân loại các hội chứng động kinh. Có thể kể đến như hội chứng giật cơ vùng mi mắt kèm theo vắng ý thức và hội chứng giật cơ vùng quanh miệng kèm vắng ý thức. Mặt khác, một số nghiên cứu phát hiện các trạng thái vắng ý thức có thể kết hợp với các tổn thương thực thể trong não hoặc kết hợp với một số bệnh lý thần kinh khác. Trường hợp động kinh vắng ý thức phản xạ còn gây nhiều tranh cãi.

Động kinh vắng ý thức ở thanh thiếu niên

Loại này khởi phát muộn hơn so với động kinh vắng ý thức ở trẻ em, thường xuất hiện vào lứa tuổi dậy thì. Các cơn vắng ý thức thường hiếm gặp hơn rất nhiều, tần suất rất thấp và hay xảy ra thành từng đợt vào buổi sáng khi thức giấc.

Điện não đồ trong cơn có hình ảnh hoạt động kịch phát dạng nhọn-sóng 3 chu kỳ/giây, đôi khi nhanh hơn (4-5 chu kỳ/giây). Các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật kết hợp với các cơn vắng ý thức chiếm 80% các trường hợp. Chẩn đoán phân biệt với loại *động kinh cơn lớn khi thức giấc* có thể gặp khó khăn. Đáp ứng tốt với thuốc điều trị (valproat).

Động kinh giật cơ tuổi thiếu niên

Là một hội chứng động kinh được mô tả kỹ nhất. Loại động kinh này khởi phát ở lứa tuổi từ 6 đến 25 tuổi, với đỉnh cao nhất là giai đoạn dậy thì (từ 12 đến 17 tuổi). Khai thác kỹ bệnh cảnh lâm sàng sẽ có thể gợi ý nhiều cho chẩn đoán. Bệnh nhân có các động tác giật cơ tự phát, hai bên và luôn cân xứng, xuất hiện đơn độc hoặc lặp đi lặp lại, tác động chủ yếu đến chi trên và mặt, đôi khi có thể gây ngã nếu động tác giật cơ lan tỏa ra cả chi dưới. Các động tác giật cơ xuất hiện khi bệnh nhân hoàn toàn tỉnh táo, ngay sau khi tỉnh giấc làm ảnh hưởng nhiều đến hoạt động của bệnh nhân. Các cơn động kinh có thể bị hoạt hoá do thiếu ngủ và tạo nên một thể đặc biệt.

Các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật điển hình xuất hiện tiếp sau sự tiến triển của các cơn giật cơ toàn thể hai bên. Trong 90% trường hợp, các cơn động kinh toàn bộ cơn lớn thường kết hợp với các cơn giật cơ buổi sáng và là thường lý do buộc bệnh nhân đi khám. Khi thày thuốc khai thác hồi cứu lại tiền sử mới phát hiện các cơn giật cơ đã có từ nhiều tháng hoặc thậm chí từ nhiều năm trước đó. Thể này có thể phối hợp với các cơn động kinh vắng ý thức ngắn và khó nhận thấy, i sự nhạy cảm với ánh sáng (biểu hiện trên lâm sàng hoặc chỉ đơn thuần thấy trên điện não đồ).

Hình ảnh điện não đồ giữa các cơn có các hoạt động kịch phát dạng nhọn-sóng hoặc đa nhọn-sóng toàn bộ mặc dù thường không cân xứng, tần số trên 3 chu kỳ/giây. Hay gặp nhạy cảm với ánh sáng. Các biểu hiện giật cơ luôn đi sau một hoạt động kịch phát đa nhọn-sóng khi ghi điện não trực tiếp trên da

đầu bằng bắn ghi đa ký vào buổi sáng khi thức dậy, sau khi bệnh nhân đã thức trắng đêm hôm trước.

Động kinh giật cơ tuổi thiếu niên đã được xác định là có tính di truyền. Rất nhiều gen khác nhau tham gia vào việc di truyền của loại động kinh này. Phương thức di truyền vẫn còn gây tranh cãi. Hai gen chính liên quan đến động kinh giật cơ tuổi thiếu niên nằm trên cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể số 6 (6p21.2) và trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 15 (15q14).

Loại động kinh này đáp ứng tốt với điều trị (valproat, benzodiazepin) nhưng phụ thuộc thuốc: Ngừng điều trị, 90% các trường hợp sẽ tái phát. Do vậy, cần điều trị trong thời gian rất dài, thậm chí suốt đời.

Động kinh với các cơn lớn khi thức dậy

Loại này khởi phát ở tuổi thanh thiếu niên, nữ hay gấp hơn nam. Các cơn động kinh xuất hiện chủ yếu ngay sau khi thức dậy buổi sáng hoặc sau khi ngủ trưa dậy. Các yếu tố khởi phát là thiếu ngủ, dùng quá nhiều rượu, bị đánh thức đột ngột. Kích thích ánh sáng ngắt quãng tự nhiên (ánh sáng lấp loáng qua các bóng cây, ánh nắng phản chiếu trên mặt nước...) có thể là yếu tố khởi phát cơn ở những bệnh nhân nhạy cảm với ánh sáng. Tần số cơn tăng lên rất rõ trong giai đoạn có kinh nguyệt.

Điện não đồ giữa các cơn có thể bình thường hoặc có hình ảnh hoạt động kịch phát nhọn-sóng hoặc đa nhọn-sóng toàn bộ, nhanh, gấp nhiều sau khi thức dậy buổi sáng. Việc có các dạng trung gian với giật cơ buổi sáng và các cơn vắng ý thức (tuy rất hiếm gặp) cho thấy có mối liên hệ mật thiết và liên tục giữa các loại *động kinh vắng ý thức ở trẻ em, vắng ý thức ở tuổi thanh thiếu niên, động kinh giật cơ tuổi thiếu niên và động kinh với các cơn lớn khi thức dậy*.

Các loại động kinh có phương thức khởi phát cơn đặc hiệu

Nhóm này gồm các loại động kinh toàn bộ nguyên phát nhạy cảm với ánh sáng. Sự nhạy cảm ánh sáng rất hay gặp trong động kinh toàn bộ nguyên phát nhưng cũng có thể xuất hiện trong một số hội chứng động kinh toàn bộ triệu chứng cũng như trong một số hội chứng động kinh cục bộ. Do vậy, khó có thể lấy đặc điểm này làm cơ sở để phân loại.

Trong nhóm động kinh toàn bộ nhạy cảm với ánh sáng đơn thuần, các cơn động kinh chỉ xuất hiện khi có kích thích ánh sáng ngoại cảnh như ánh mặt trời lấp loáng khi chiếu qua các lá cây hoặc phản chiếu của ánh mặt trời trên mặt hồ, ánh đèn nhấp nháy ở vũ trường, ánh sáng của màn hình vô tuyến, ánh sáng của màn hình máy tính. Trong nhóm bệnh nhân của các tác giả Binnie và Jeavons, loại động kinh chỉ khởi phát bằng kích thích ánh sáng bao gồm các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật (84%), các cơn vắng ý thức (6%), các cơn động kinh cục bộ (2,5%) và các cơn giật cơ (1,5%).

Hình ảnh điện não đồ, ngoài biểu hiện nhạy cảm với ánh sáng, có các đặc điểm giống với hình ảnh điện não đồ của động kinh toàn bộ nguyên phát. Điều quan trọng là cần xác định dải tần số nhạy cảm ánh sáng của mỗi bệnh nhân bằng cách kích thích ánh sáng với các tần số khác nhau từ thấp đến cao và bằng nhiều loại kích thích ánh sáng khác nhau.

Thể này đáp ứng với điều trị không ổn định, mặc dù đôi khi rất tốt. Việc điều trị có thể gặp khó khăn do sự xuất hiện của các rối loạn hành vi trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân vốn có tình trạng tâm thần hoàn toàn bình thường. Điều cốt yếu là cần giáo dục cho bệnh nhân tránh các kích thích gây bệnh, hướng dẫn họ nhắm mắt, nắm chặt bàn tay một bên khi có kích thích ánh sáng nhằm ngăn chặn cơn. Việc đeo kính sâm màu đôi khi cũng có ích.

Người ta còn nói đến các loại động kinh nhạy cảm với các hình khối khác nhau, các cơn động kinh khởi phát khi nhìn vào những đồ vật thay đổi trạng thái liên tục và có độ tương phản ánh sáng lớn. (ví dụ: Các đường kẻ sọc có màu khác nhau trên một tấm bìa, các bức thảm thêu sắc sỡ, sự chuyển động của các tấm rèm treo cửa làm bằng các lá mỏng) cũng như các cơn động kinh khởi phát khi chơi trò chơi điện tử.

Trong nhóm này còn có những loại động kinh bao gồm các cơn (vắng ý thức, giật cơ toàn thân, cơn lớn) khởi phát khi phải làm việc trí óc.

Các thể lâm sàng khác của động kinh toàn bộ nguyên phát

Việc chia nhỏ các nhóm động kinh toàn bộ nguyên phát mang tính chủ quan. Một số thể có đặc điểm điện học-lâm sàng giống nhóm này nhưng lại không nằm trong hội chứng nêu trên.

CÁC HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH TOÀN BỘ CĂN NGUYÊN ẨN HOẶC ĐỘNG KINH TRIỆU CHỨNG

Nhóm này bao gồm bốn hội chứng động kinh hiếm gặp và có tiên lượng xấu: hội chứng West, hội chứng Lennox-Gastaut, hội chứng động kinh giật cơ-mắt đứng và hội chứng động kinh vắng ý thức có giật cơ. Khi các hội chứng này có liên quan đến một bất thường về cấu trúc của hệ thần kinh trung ương hoặc với một bệnh lý thần kinh đã tồn tại trước đó thì được gọi là các hội chứng động kinh triệu chứng. Khi các hội chứng này xảy ra không tìm thấy bất kỳ nguyên nhân nào thì được gọi là các hội chứng động kinh căn nguyên ẩn.

Hội chứng West

Hội chứng West là một hội chứng động kinh gồm các cơn giật co thắt ở trẻ nhũ nhi, loạn nhịp cao điện thế trên điện não đồ, có hay bắt đầu có chậm phát triển tinh thần vận động. W.J. West (1841) là người đầu tiên mô tả lâm sàng ở chính con trai 4 tháng tuổi của mình. Tại Pháp, 30 năm sau (1883)

Fere đã đề cập vấn đề này. Cho đến năm 1941 chỉ có 68 trường hợp được báo cáo trong y văn (Wohler 1941). Từ năm 1950, Lennox và Davis đã mô tả hình ảnh điện não đồ đặc biệt đó là những nhọn, sóng chậm. Năm 1952, Gibbs F.A và Gibbs E.L đã mô tả hình ảnh điện não đồ ngoài cơn kinh điển và đưa ra thuật ngữ “loạn nhịp điện thế cao”. Thuật ngữ “bệnh não giật cơ trẻ em với loạn nhịp điện thế cao” đã được đề nghị ở Hội nghị Marseille năm 1960. Tỉ lệ mắc thay đổi tuỳ theo các nghiên cứu 24-42/100.000 trẻ sinh ra (Lacy và Penry, 1976; Riikonen và Donner, 1979). Một số tác giả đưa ra tỉ lệ mới mắc 2.000 – 1/6.000 trẻ sinh ra. Tuy nhiên, ba nghiên cứu của Phần Lan, Đan Mạch, Hoa Kỳ là lớn nhất cho phép tính toán chính xác khi sử dụng tiêu chuẩn năm 1985 về định nghĩa Hội chứng West là xấp xỉ 1/900 – 1/3.900. Hầu hết các nghiên cứu thấy rằng Hội chứng West thường xảy ra ở trẻ trai hơn trẻ gái. Theo Jeavons (1985) tỉ lệ trai/gái là 1,5/1. Mang tính chất gia đình là hiếm gặp, gần 4% các trường hợp (Aicardi, 1986). Năm 1980 Pavone đã mô tả Hội chứng West xảy ra ở trẻ sinh đôi cùng trứng. Tuổi khởi bệnh cao nhất là từ 3 đến 7 tháng và luôn luôn trước một tuổi. 50-70% bệnh bắt đầu từ 3-7 tháng; 85% ở trẻ dưới một tuổi, 93% ở trẻ dưới hai tuổi. Khởi bệnh sau một tuổi Jeavons và Bower (1964) gặp ở 3% trẻ; Chevrie và Aicardi gặp ở 5%; Limbroso (1983) gặp ở 10%. Ở Việt Nam, Ninh Thị Ứng (1982-1990) nghiên cứu 142 bệnh nhi hội chứng West (trai: 56,3%, gái: 43,7%), trong đó dưới 1 tuổi chiếm 76,7%. Bệnh xuất hiện trước một tuổi nhưng nhiều trẻ đến khám và được điều trị rất muộn, từ 1-2 tuổi 8,5%, 2-3 tuổi 14,8%.

- *Theo phân loại* năm 1989, hội chứng West được xếp vào động kinh toàn thể căn nguyên ẩn hay động kinh triệu chứng. Hội chứng West được chia làm hai nhóm:
 - Nhóm triệu chứng : Phát hiện dấu hiệu thần kinh khi thăm khám, chậm phát triển tinh thần vận động, có tổn thương não trước khi xuất hiện bệnh, bất thường về cận lâm sàng.
 - Nhóm căn nguyên ẩn: Không xác định được nguyên nhân, trước khi có cơn giật trẻ phát triển bình thường, không có dấu hiệu thần kinh bất thường, xét nghiệm cận lâm sàng bình thường.
- Có nhiều *nguyên nhân* gây nên hội chứng West. Các nguyên nhân bao gồm trước sinh, chu sinh và sau sinh.
 - Các nguyên nhân trước sinh chiếm 25%, bao gồm:
 - + Các dị tật não chiếm 30-40% : Não nhẵn, cuộn não nhỏ, loạn sản vỏ não khu trú, bất thường phát triển tế bào thần kinh, và các sợi đuôi gai, não to nửa bán cầu, không có vách ngăn giữa hai bán cầu, thiếu sản thể trai, não úng thuỷ.
 - + Hội chứng thần kinh da do loạn sản thần kinh ngoại bì : Xơ cứng cù Bourneville, u sợi thần kinh.

- + Bất thường nhiễm sắc thể : Hội chứng Miller-Dieker với chuyển đoạn nhiễm sắc thể 17P13.
 - Các nguyên nhân chu sinh chiếm 18-80% nhưng chỉ có 15% là bất thường rõ rệt và có dấu hiệu thần kinh.
 - + Tổn thương não do thiếu oxy, thiếu máu cục bộ.
 - + Bệnh não với nhiều nang nước trong não, bệnh não chất trắng.
 - + Chấn thương sản khoa.
 - Các nguyên nhân sau sinh.
 - + Thiếu máu não thiếu oxy não.
 - + Chấn thương sản khoa gây xuất huyết dưới màng cứng, trong nhu mô não hoặc trong não thất.
 - + Viêm màng não, viêm não do Herpes, nhiễm cytomegalovirus, virus Epstein-Barr.
 - + Bệnh chuyển hóa chiếm 10-17%: bệnh loạn dưỡng xốp não Van Bogaert - Bertrand, bệnh loạn dưỡng chất trắng não - thương thận, bệnh ty thể, thiếu men Biotinidase và vitamin B6, phenylketon niệu, tăng đường máu không có ceton, thiếu men pyruvat carboxylase.
 - Yếu tố di truyền: Tiền sử gia đình có động kinh từ 3-6%, sốt giật từ 7-17%
- Cơ chế bệnh sinh của hội chứng West cho đến nay vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên một vài giả thiết đã được đưa ra bao gồm :
- Liên quan đến cấu trúc dưới vỏ não: Wenzel D.1987 đã đo điện thế thần não bằng kích thích thính giác thấy có bất thường từ 43%-51,6%, nhưng lại không quan sát được ở nhóm có căn nguyên ẩn. Hrachovy và Forst (1989) đưa ra cơ sở sinh lý bệnh của hội chứng West có thể tìm thấy ở thần não. Họ thừa nhận sự rối loạn chức năng của tế bào thần kinh trong các nhân của hệ thống lưới cầu não và những vùng xung quanh. Người ta đã tìm thấy các bất thường bệnh học ở vùng thần não như thay đổi viêm, tăng chuyển hóa. Sự không cân bằng tăng hoạt chất norepinephrin và serotonin, giảm hoạt chất tiết cholin là cơ chế cơ bản mà nhiều tác giả đề cập đến.
 - Bất thường điện não đồ và chức năng hành vi có thể do tổn thương vỏ não: Các phóng điện ở vỏ não đã kích thích các cấu trúc dưới vỏ (thần não) và loạn nhịp điện thế cao trên điện não đồ là một hiện tượng toàn thể tự phát gây nên do thần não. O.Dulac cho rằng vỏ não có thể là vùng khởi động cho các cơn co thắt và tình trạng kích thích lan toả của vỏ não chưa trưởng thành và hoặc sự lan toả của quá trình động kinh từ một bất thường khu trú có lẽ làm phát sinh loạn nhịp điện thế cao. Một loạt bệnh nhân có bất thường vỏ não khu trú, thiểu sản thể

trai, ở bệnh nhân cắt một bên thê trai, khi được ghi điện não 24 giờ thấy có phóng lực kịch phát khu trú ở vùng chẩm, thái dương. Vigabatrin làm cắt cơn giật co thắt nhưng co giật cục bộ có thể tồn tại vì vậy hội chứng West có thể là động kinh cục bộ toàn thể hoá. Ruggieri V., Caraballo R. cắt vùng vỏ não bất thường và u vỏ não thì thấy cắt cơn giật.

- Cơ chế liên quan đến tuổi: Trong năm đầu vỏ não tiếp tục trưởng thành và thay đổi theo tháng tuổi bằng phương pháp chụp cắt lớp phát xạ positon và chụp cắt lớp phát xạ photon đơn ở trẻ có hội chứng West vùng vỏ não đỉnh chẩm có bất thường cùng là thời điểm từ 4-6 tháng có sự chín mùi ở vùng này, là giai đoạn vỏ não phát triển đạt đến đỉnh cao, tăng sinh sự phân chia tế bào, các sợi ít đuôi gai, myelin hoá. Các cơn co thắt trẻ em là do các quá trình phát triển bình thường bị chậm trễ hoặc không thực hiện được. Nghiên cứu của tác giả Nhật Bản (2000) đã đưa ra kết luận các tổn thương vùng thái dương chẩm, bán cầu não bên phải liên quan đến hội chứng West, chúng có mối tương quan chặt chẽ với sự trưởng thành bình thường của vỏ não.
- Cơ chế sinh hoá của động kinh:
 - + Sự không cân bằng tăng hoạt chất norepinephrin và serotonin, giảm hoạt chất cholin là cơ chế cơ bản được nhiều tác giả đề cập đến.
 - + Một số đưa ra giả thiết là rối loạn chức năng của hệ thống chất dẫn truyền thần kinh tiết monoamin và đảo lộn các cấu trúc của tế bào thần kinh ở thân não là nguyên nhân gây nên các biểu hiện lâm sàng của hội chứng West
 - + Bất thường hệ thống miễn dịch với sự có mặt của kháng nguyên HLADRW5L (Hrachovy 1987).
 - + Corticotropin-releasing Hormone (CRH) được cho là chất dẫn truyền thần kinh, chuyển hoá ở trám dưới của não. CRH tác động lên tuyến yên, tăng cường sự phóng thích ACTH. ACTH và glucocorticoid kìm hãm sự chuyển hoá và bài tiết CRH qua cơ chế điều hoà ngược. Người ta cho rằng tổn thương trong thời kỳ phát triển thần kinh, gây nên sự sản xuất CRH quá mức. Điều này dẫn đến tình trạng kích thích quá mức của tế bào thần kinh và kết quả là gây cơn động kinh. Số lượng thụ thể CRH đạt tối đa ở não trẻ bú mẹ, sau đó giảm tự nhiên theo tuổi. Do đó có thể giải thích cho sự biến mất các cơn co thắt trẻ em và chuyển sang dạng giật khác. ACTH và glucocorticoid ngoại sinh kìm hãm sự tổng hợp CRH, điều này giải thích cho hiệu quả của chúng trong điều trị hội chứng West.
- *Đặc điểm lâm sàng của hội chứng West:*
 - Co giật được chia thành 3 dạng:

- + Co thắt cơ gấp chiếm 34-42%. Trẻ đột nhiên khóc thét, co cơ cổ làm cổ nhắc lên, hai tay co lên, hai chân co lên, thường xảy ra hai bên và cân xứng. Một nhịp co thắt kéo dài 0,5 – 2 giây, tiếp là nhịp cứng co kéo dài 10 giây. Tiếng khóc của trẻ dài, mạnh tức cường độ co thắt mạnh và phụ thuộc vào số các nhóm cơ tham gia giật. Nếu co thắt gấp khu trú nhiều ở các vùng gáy thì có động tác gấp đầu, trong khi sự co cơ bụng có thể mạnh đến nỗi làm thân gấp đôi ở eo bụng như con dao nhíp.
- + Co thắt cơ đuỗi: Đầu, thân và tứ chi ưỡn ra, chỉ trên choàng ra, hai chân dạng ra như phản xạ Moro, chiếm 19-23%.
- + Co thắt hỗn hợp: Cơn giật với co thắt gấp cổ, thân, cánh tay đồng thời co thắt đuỗi căng chân, chiếm 31-47%.

Ở Việt Nam, nghiên cứu trên 142 bệnh nhi tại khoa thần kinh Bệnh viện Nhi Trung ương, Ninh Thị Ứng thấy cơn giật cơ gấp 64,8%, cơ đuỗi 12%, cơn giật hỗn hợp 23,2%. Đặc điểm đặc trưng là cơn giật thường xảy ra thành từng chuỗi, mỗi cơn có thể kéo dài 10 đến 20 hoặc 40 nhịp giật (chuỗi) mỗi nhịp cách nhau 5-30 giây. Ngày từ vài cơn đến 10 cơn. Giật không cân xứng, một bên ít gấp dưới 1% và bao giờ cũng là động kinh triệu chứng phản ánh về một bệnh não. Trước cơn giật trẻ yên lặng, khi bị giật trẻ bị kích thích, khóc, vật vã. Yếu tố buồn ngủ, bế, cho ăn sốt không gây co giật, thường bị lúc thức hiếm khi bị lúc ngủ. Cơn bắt đầu nhẹ nếu không được điều trị sẽ nặng dần lên, có thể bối rối, mèm chậm nhận biết sự bắt thường về vận động của con.

Theo dõi cơn giật 24 giờ ở trẻ không được điều trị cho thấy 60% xuất hiện khi thức, 27% lúc bắt đầu ngủ không động đầy mắt, 13% khi bắt đầu thức dậy.

- Chậm phát triển tâm thần-vận động: Trong số bệnh nhân bị hội chứng West triệu chứng, 68-85% chậm phát triển tâm thần vận động, 5-15% phát triển bình thường. Sự thoái triển về tâm thần-vận động thường xuất hiện sau bắt đầu có cơn vài tuần với biểu hiện chậm giữ được đầu, chậm quan sát xung quanh, chậm ngồi. Những biểu hiện của chậm phát triển được đánh giá bằng các test Denver, Brunel-Lezine, Gesell.
- Bất thường về thần kinh: Liệt nửa người, liệt hai chi, liệt tứ chi, loạn choạng, múa vờn (bại não kiểu ngoại tháp), não bé, giảm thị lực, giảm thính lực.

- **Đặc điểm cận lâm sàng:**

- Điện não đồ: Biến đổi điện não đặc hiệu là loạn nhịp cao điện thế. Đó là sự kết hợp không theo một trình tự, lộn xộn sóng chậm có biên độ cao 1-3 chu kỳ/giây (c/giây) điện thế cao 150-200 microvolt xen kẽ với sóng nhọn, gai nhọn có biên độ cao, hình thái và vị trí thay đổi khắp

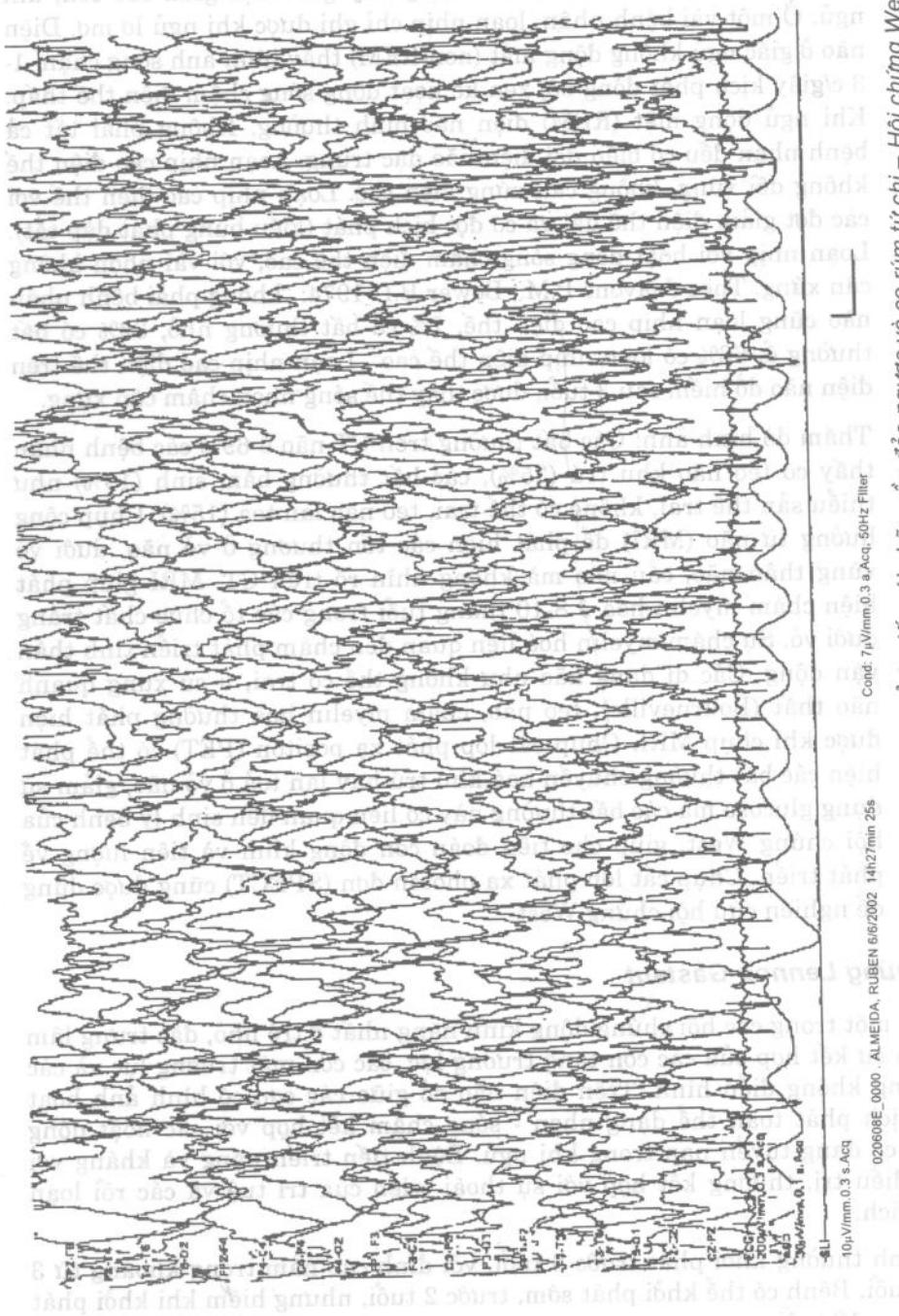
hai bán cầu (hình 5.13). Bất thường này ghi được giữa các cơn, khi ngủ. Ở một vài bệnh nhân, loạn nhịp chỉ ghi được khi ngủ lơ mơ. Điện não ở giấc ngủ không động mắt (non-REM) thấy hình ảnh sóng chậm 1-3 c/giây kịch phát đồng bộ, xen kẽ hoạt động sóng chậm điện thế thấp. Khi ngủ động mắt (REM) điện não bình thường. Không phải tất cả bệnh nhân đều có biến đổi điện não đặc trưng. Loạn nhịp cao điện thế không đối xứng, không cân xứng điện thế. Loạn nhịp cao điện thế với các đợt giảm điện thế dài và có đợt kịch phát (kiểu bùng phát-dập tắt). Loạn nhịp với hoạt động sóng chậm điện thế cao, với vài nhọn không cân xứng. Theo Jeavons P.M., Bower B.D 1974: "không phải bệnh nhân nào cũng loạn nhịp cao điện thế, 2% có bất thường nhỏ, 32% có bất thường ổ, 66% có loạn nhịp điện thế cao". Loạn nhịp cao điện thế trên điện não đồ hiếm sau 3 tuổi, được thay thế sóng nhọn chậm cân xứng.

- Thăm dò hình ảnh: Các bất thường trên CT não ở 69% các bệnh nhân thấy có teo não khu trú (35%), các bất thường bẩm sinh (19%) như thiểu sản thể trai, không có thể trai, teo não lan toả (15%). Chụp cộng hưởng từ não (MRI) để phát hiện các tổn thương ở vỏ não, dưới vỏ vùng thân não, cầu não mà không nhìn rõ trên CT. MRI giúp phát hiện chậm myelin hoá ở 8-10 tháng tuổi trong các tổ chức chất trắng dưới vỏ. Sự chậm myelin hoá liên quan đến chậm phát triển tinh thần vận động. Các dị dạng não như không thể có trai, u cù xung quanh não thất (Bourneville), teo não, chậm myelin hoá thường phát hiện được khi chụp MRI. Chụp cắt lớp phát xạ positon (PET) có thể phát hiện các bất thường chuyển hoá khu trú hay lan toả ở vỏ não, giảm sử dụng glucose mà các bất thường này có liên quan đến sinh lý bệnh của hội chứng West, giúp cho tiên đoán cơn động kinh và tiên lượng về phát triển. Chụp cắt lớp phát xạ photon đơn (SPECT) cũng được dùng để nghiên cứu hội chứng West.

Hội chứng Lennox-Gastaut

Là một trong các hội chứng động kinh nặng nhất ở trẻ nhỏ, đặc trưng lâm sàng là sự kết hợp của các cơn tăng trương lực, các cơn mất trương lực và các cơn vắng không điển hình. Trên điện não đồ giữa các cơn có hình ảnh hoạt động kịch phát toàn thể dạng nhọn - sóng chậm kết hợp với các hoạt động nhanh có dạng tuyển nạp trong khi ngủ. Bệnh tiến triển nặng và kháng với thuốc điều trị, thường kết hợp với sự thoái triển của trí tuệ và các rối loạn nhân cách.

Bệnh thường khởi phát trước 8 tuổi, với đỉnh cao nằm trong khoảng từ 3 đến 5 tuổi. Bệnh có thể khởi phát sớm, trước 2 tuổi, nhưng hiếm khi khởi phát muộn sau 10 tuổi.



Hình 5.13. Bệnh nhi 7 tháng tuổi có các cơn động kinh khi tỉnh giấc với nhau cầu đảo ngược và co rút từ chi – Hội chứng West. ĐND ngoài cơn: Hoạt động hồn loạn bao gồm các nhọn và các sóng nhọn biến đổi lớn phân bố về thời gian và không gian không theo một trình tự nhất định (loạn nhịp cao điện thế).

Các cơn động kinh tăng trương lực là một dấu hiệu chỉ điểm của hội chứng. Các cơn này có thể xảy ra ban ngày hoặc ban đêm, đôi xứng hoặc không đối xứng, ảnh hưởng tới các cơ vùng thân mình, vùng gáy-lưng hoặc toàn bộ cơ kèm với mất ý thức. Các cơn này được hoạt hoá bằng giấc ngủ và có thể tiến triển thành trạng thái động kinh.

Sự phối hợp của các cơn động kinh tăng trương lực và mất trương lực dẫn đến hiện tượng trẻ hay bị ngã đột ngột và gây chấn thương. Đây là một đặc trưng quan trọng của hội chứng Lennox-Gastaut.

Các cơn vắng không điển hình khởi phát và kết thúc từ từ, đôi khi kết hợp với mất trương lực cơ. Thường gặp trạng thái động kinh không co giật (trạng thái vắng ý thức không điển hình).

Các biểu hiện giật cơ cục bộ, khu trú từng đoạn chi hoặc ở thân mình, có thể phối hợp cả ba loại cơn động kinh chính của hội chứng này làm việc phân biệt hội chứng này với hội chứng Doose (hội chứng động kinh giật cơ-mất đứng) rất khó khăn. Các loại cơn động kinh khác cũng có thể gặp trong hội chứng này là cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật, cơn động kinh cục bộ.

Hình ảnh điện não đồ bao gồm trên một hoạt động nền không bình thường, có các hoạt động kịch phát dạng nhọn-sóng, biên độ cao, lan tỏa cả hai bán cầu, với tần số dưới 2,5 chu kì/giây (hình 5.14). Thường có nhiều ổ hoạt động bất thường. Các phóng lực nhịp nhanh (khoảng 10 chu kì /giây) trong giấc ngủ chậm, đôi khi kết hợp với các cơn tăng trương lực là một dấu hiệu điện não đồ đặc trưng của hội chứng này.

Hội chứng động kinh giật cơ-mất đứng (hội chứng Doose)

Loại này khởi phát trong khoảng từ 6 tháng đến 6 tuổi và hay gặp ở trẻ trai. Bệnh có tính di truyền cao, gần giống với các đặc điểm di truyền trong các hội chứng động kinh toàn bộ nguyên phát, tạo nên một trong các đặc trưng chính của hội chứng là tính không thuần nhất. Do vậy, đôi khi trong giai đoạn đầu rất khó phân biệt hội chứng này với hội chứng Lennox – Gastaut.

Đặc điểm các cơn động kinh của hội chứng này là các biểu hiện giật cơ-mất đứng. Cơn động kinh này có thể kèm các cơn vắng ý thức ngắn với co cứng hoặc co giật và các cơn tăng trương lực-co giật. Các cơn động kinh tăng trương lực đơn thuần thường xuất hiện muộn và chỉ xuất hiện ở các trường hợp nặng. Các trạng thái động kinh (trạng thái vắng ý thức không điển hình) gặp trong một phần ba các trường hợp.

Điện não đồ, ban đầu bình thường, sau đó có các hoạt động kịch phát dạng nhọn-sóng hoặc đa nhọn-sóng nhanh, không đều, toàn bộ.

Tiến triển và tiên lượng bệnh rất khác nhau tùy từng trường hợp nhưng thường không nặng nề bằng hội chứng Lennox-Gastaut.

Động kinh vắng ý thức có giật cơ

Loại này khởi phát lúc khoảng 7 tuổi và hay gặp ở trẻ trai, đặc trưng bằng các cơn vắng ý thức có giật cơ, nhiều lần trong ngày. Loại cơn vắng ý thức này (không được liệt kê trong bảng phân loại cơn động kinh) đặc trưng bằng dấu hiệu giật cơ rất rõ nét, tác động đến các cơ thân mình. Ngoài ra cơn vắng ý thức, thường có thêm tăng dần trương lực cơ gợi nên một bệnh cảnh lâm sàng đáng chú ý: các động tác thành nhịp của vai, đầu và cánh tay làm cho người bị chao đảo, lắc lư. Các triệu chứng lâm sàng kết hợp với hoạt động kịch phát toàn bộ, cân xứng và đồng bộ dạng nhọn-sóng 3 chu kỳ/giây, giống với hình ảnh điện não gặp trong cơn vắng ý thức điển hình (hình 5.12). Các bản ghi đa ký không rất cần thiết trong chẩn đoán bệnh.

Các cơn động kinh loại này thường kháng thuốc. Tiến triển rất khác nhau: Có thể dẫn tới thoái triển về trí tuệ, hoặc tiến triển thành loại động kinh khác, đôi khi lại khỏi không để lại di chứng. Chế độ điều trị có vẻ hiệu quả nhất là kết hợp các loại thuốc có tác dụng điều trị cơn vắng ý thức khác nhau (valproat, ethosuximid, lamotrigin).

Chẩn đoán phân biệt: Động kinh cục bộ lành tính không đặc hiệu

Động kinh cục bộ lành tính không đặc hiệu là hội chứng không có trong bảng phân loại hội chứng động kinh. Cơn lúc đầu xảy ra trong đêm làm nghĩ đến động kinh kịch phát vùng Rolando. Các cơn trong ngày là mất trương lực và/hoặc giật cơ xuất hiện thành từng đợt gây ngã. Thời gian giữa các đợt cơn có thể khá dài. Điện não khi ngủ cho thấy tình trạng bệnh lý với các nhọn-sóng chậm nhiều và lan tỏa gợi nên hình ảnh hội chứng các nhọn-sóng chậm liên tục trong giấc ngủ chậm. Do không có các cơn tăng trương lực và biến đổi trí tuệ bền vững giúp loại trừ được hội chứng Lennox-Gastaut.

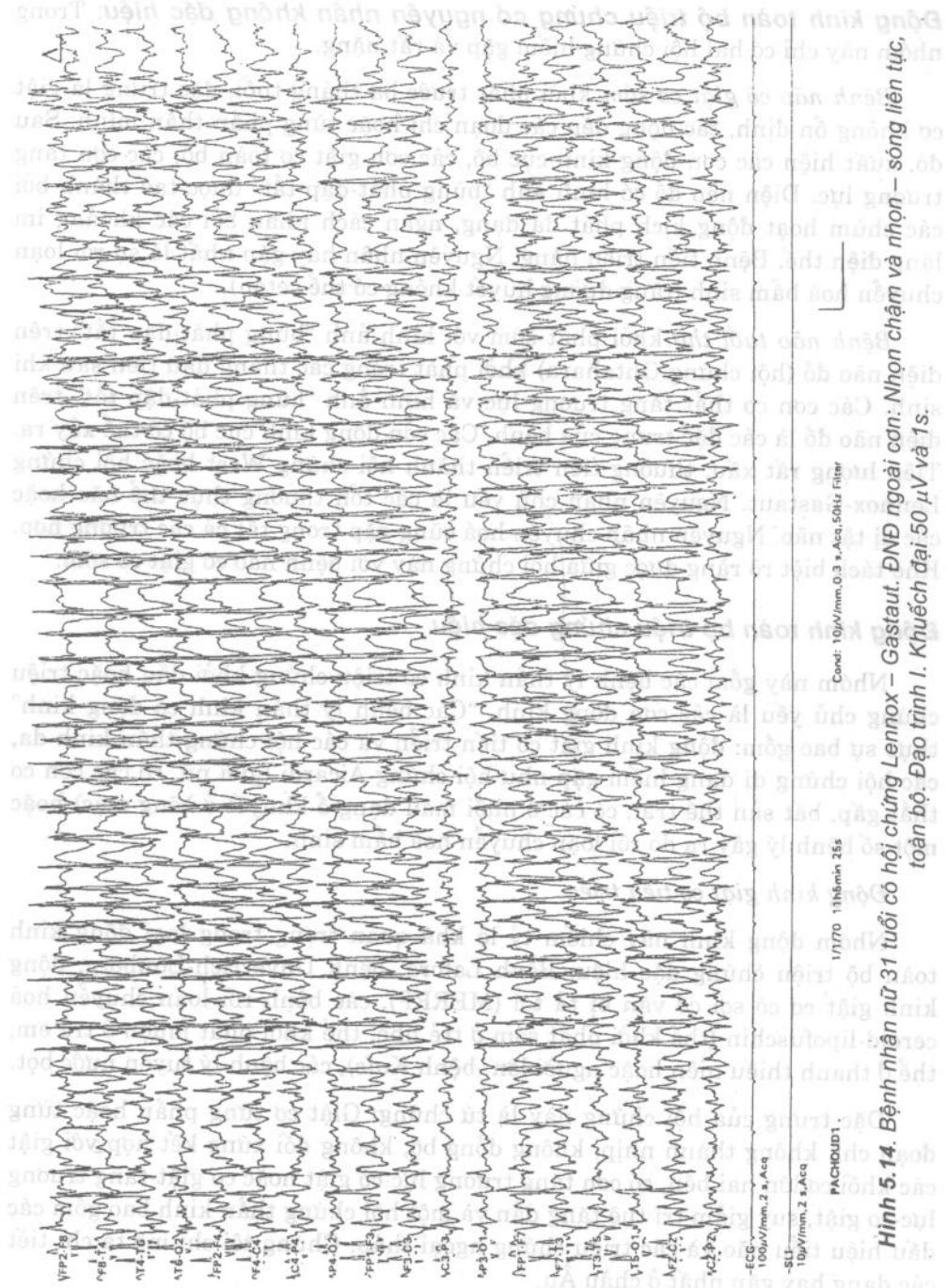
ĐỘNG KINH TOÀN BỘ TRIỆU CHỨNG

Các hội chứng động kinh toàn bộ triệu chứng hay gặp nhất ở trẻ em và đặc trưng bằng các cơn động kinh toàn bộ có đặc điểm điện não - lâm sàng khác hoàn toàn với động kinh toàn bộ nguyên phát.

Các cơn động kinh: Giật cơ, tăng trương lực, giảm trương lực, vắng ý thức không điển hình thường kết hợp trên cùng một bệnh nhân.

Điện não đồ có các bất thường trên cả hai bán cầu, đôi khi không cân xứng, không thành nhịp và chậm hơn so với các bất thường gặp trong động kinh toàn bộ nguyên phát. Bất thường giữa cơn đa dạng bao gồm các hoạt động kịch phát lan tỏa và đa ồ.

Các triệu chứng thần kinh, kết quả của các trắc nghiệm tâm lý thần kinh và chẩn đoán hình ảnh cho thấy một bệnh não lan tỏa, có thể đặc hiệu hoặc không.



Hình 5.14. Bệnh nhân nữ 31 tuổi có hội chứng Lennox – Gastaut, ĐNĐ ngoài can: Nhịp chậm và nhọn – sóng liên tục toàn bộ. Đạo trình I. Khuếch đại 50 μ V và 1s.

Động kinh toàn bộ triệu chứng có nguyên nhân không đặc hiệu: Trong nhóm này chỉ có hai hội chứng hiếm gặp và rất nặng.

Bệnh não có giật cơ sớm khởi phát trước ba tháng tuổi, đặc trưng là giật cơ không ổn định, tác động đến các đoạn chi hoặc từng phần thân mình. Sau đó, xuất hiện các cơn động kinh cục bộ, các cơn giật cơ toàn bộ, các cơn tăng trương lực. Điện não đồ có hình ảnh “bùng phát-dập tắt” được tạo thành bởi các chùm hoạt động kịch phát đa dạng, ngăn cách nhau bởi các khoảng im lặng điện thế. Bệnh tiến triển nặng. Nguyên nhân hay gặp nhất là sự rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (tăng đường huyết không có thể ceton).

Bệnh não tuổi thơ khởi phát sớm với hình ảnh “bùng phát-dập tắt” trên điện não đồ (hội chứng Ohtahara) khởi phát trong các tháng đầu tiên sau khi sinh. Các cơn co thắt tăng trương lực và hình ảnh “bùng phát-dập tắt” trên điện não đồ là các đặc trưng của bệnh. Các cơn động kinh cục bộ có thể xảy ra. Tiên lượng rất xấu, thường tiến triển thành hội chứng West hoặc hội chứng Lennox-Gastaut. Nguyên nhân chủ yếu là các tổn thương thực thể não hoặc các dị tật não. Nguyên nhân chuyển hóa cũng gặp trong tất cả các trường hợp. Khó tách biệt rõ ràng được giữa hội chứng này với bệnh não có giật cơ sớm.

Động kinh toàn bộ triệu chứng đặc hiệu

Nhóm này gồm các bệnh lý thần kinh có triệu chứng khởi đầu hoặc triệu chứng chủ yếu là các cơn động kinh. “Các bệnh lý thần kinh có động kinh” thực sự bao gồm: động kinh giật cơ tiến triển và các hội chứng thần kinh-da, các hội chứng dị dạng hiếm gặp như hội chứng Aicardi (giới nữ, có các cơn co thắt gấp, bất sản thể trai, có các ổ nhồi máu dạng ổ khuyết ở võng mạc) hoặc một số bệnh lý gây ra do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.

Động kinh giật cơ tiến triển

Nhóm động kinh này chiếm tỷ lệ khá quan trọng trong loại động kinh toàn bộ triệu chứng đặc hiệu. Bệnh Lafora, bệnh Unverricht-Lunborg, động kinh giật cơ có sợi cơ vân bị tơ (MERRF), các bệnh rối loạn chuyển hóa ceroid-lipofuschin (thể khởi phát sớm ở trẻ nhỏ, thể khởi phát muộn ở trẻ em, thể ở thanh thiếu niên hoặc người lớn -bệnh Kufs), các bệnh lý tuyến nước bọt.

Đặc trưng của hội chứng này là tứ chứng: Giật cơ từng phần hoặc từng đoạn chi, không thành nhịp, không đồng bộ, không đối xứng kết hợp với giật các khối cơ lớn hai bên, có cơn tăng trương lực-co giật hoặc co giật-tăng trương lực-co giật, suy giảm trí tuệ tăng dần và một hội chứng thần kinh bao gồm các dấu hiệu tiêu não và các triệu chứng ngoại tháp. Chúng tôi chỉ mô tả chi tiết các dạng hay gặp nhất ở châu Âu.

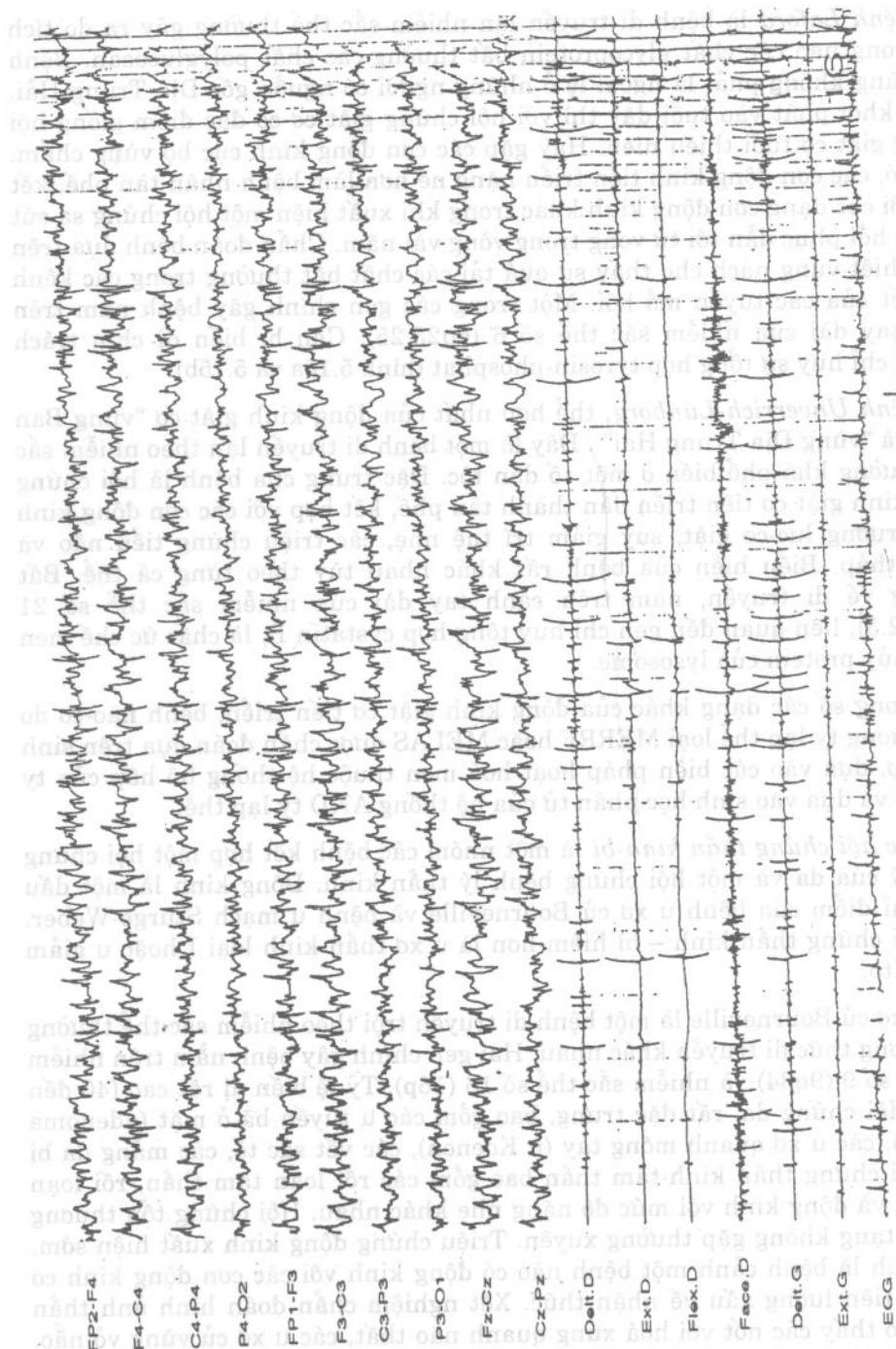
Bệnh Lafora là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường gây ra do tích luỹ trong não các chất glycoprotein bất thường-các chất polyglucosan. Bệnh này cũng không phải là ngoại lệ ở những người có nguồn gốc Địa Trung Hải. Bệnh khởi phát vào tuổi dậy thì với hội chứng giật cơ có đặc điểm giống hội chứng giật cơ tuổi thiếu niên. Hay gặp các cơn động kinh cục bộ vùng chẩm. Sau đó, các cơn động kinh tiến triển nặng nề hơn làm bệnh nhân tàn phế, kết hợp với các dạng cơn động kinh khác trong khi xuất hiện một hội chứng sa sút không hồi phục dẫn tới tử vong trong vòng vài năm. Chẩn đoán bệnh dựa trên sinh thiết vùng nách cho thấy sự quá tải các chất bất thường trong các kênh bài tiết của các tuyến mồ hôi. Một trong các gen chính gây bệnh nằm trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 6 (6q23.25). Gen bị biến dị chịu trách nhiệm chỉ huy sự tổng hợp tyrosin-phosphat (hình 5.15a và 5.15b).

Bệnh Unverricht-Lunborg, thể hợp nhất của động kinh giật cơ “vùng Ban Tích” và “vùng Địa Trung Hải”. Đây là một bệnh di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường khá phổ biến ở một số dân tộc. Đặc trưng của bệnh là hội chứng động kinh giật cơ tiến triển dần thành tàn phế, kết hợp với các cơn động kinh tăng trương lực-co giật, suy giảm trí tuệ nhẹ, các triệu chứng tiêu não và ngoại tháp. Biểu hiện của bệnh rất khác nhau tùy theo từng cá thể. Bất thường về di truyền, nằm trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 21 (21q.22.3), liên quan đến gen chỉ huy tổng hợp cystatin B, là chất ức chế men phân hủy protein của lysosome.

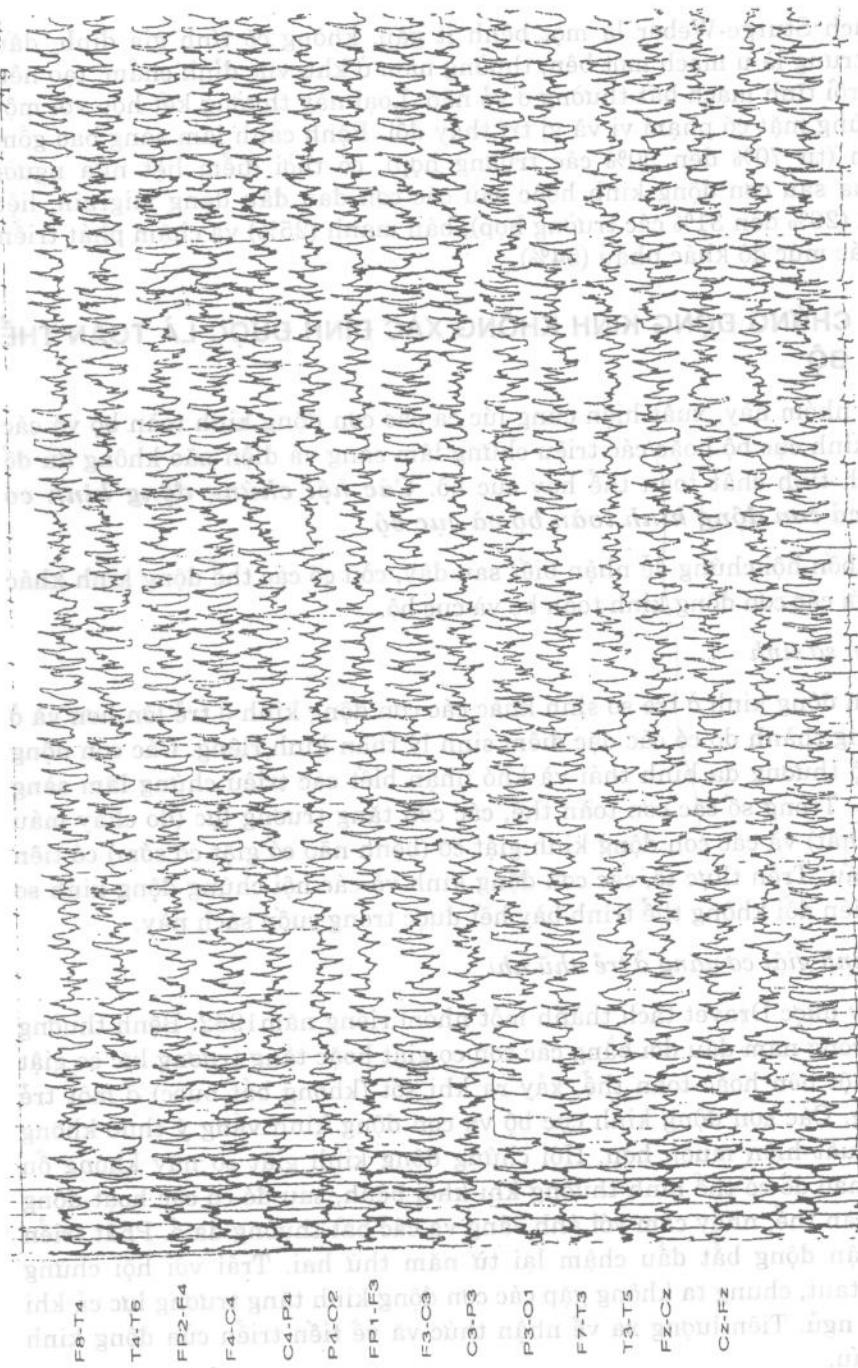
Trong số các dạng khác của động kinh giật cơ tiến triển, bệnh não-cơ do tổn thương ty lạp thể loại MERRF hoặc MELAS được chẩn đoán dựa trên sinh thiết cơ, dựa vào các biện pháp hoạt hóa men thuộc hệ thống hô hấp của ty lạp thể và dựa vào sinh học phân tử của hệ thống AND ty lạp thể.

Các hội chứng thần kinh-bì là một nhóm các bệnh kết hợp một hội chứng bệnh lý của da và một hội chứng bệnh lý thần kinh. Động kinh là một dấu hiệu chỉ điểm của bệnh u xơ củ Bourneville và bệnh u mạch Sturge-Weber. Các hội chứng thần kinh – bì hiếm hơn là u xơ thần kinh loại I hoặc u giảm hắc tố Ito.

U xơ củ Bourneville là một bệnh di truyền trội theo nhiễm sắc thể thường và phương thức di truyền khác nhau. Hai gen chính gây bệnh nằm trên nhiễm sắc thể số 9 (9q34) và nhiễm sắc thể số 16 (16p). Tỷ lệ biến dị rất cao (40 đến 60%). Hội chứng da, rất đặc trưng, bao gồm các u tuyến bã ở mặt (adenoma pringle), các u xơ quanh móng tay (u Koenen), các vết sẹc tố, các mảng da bị teo. Hội chứng thần kinh-tâm thần bao gồm các rối loạn tâm thần, rối loạn hành vi và động kinh với mức độ nặng nhẹ khác nhau. Hội chứng tổn thương đa phủ tạng không gặp thường xuyên. Triệu chứng động kinh xuất hiện sớm, điển hình là bệnh cảnh một bệnh não có động kinh với các cơn động kinh co thắt có tiền lượng xấu về nhận thức. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thần kinh cho thấy các nốt vôi hoá xung quanh não thắt, các u xơ củ vùng vỏ não, đôi khi là các u tế bào khổng lồ.



Hình 5.15a: Bệnh Lafora. Bệnh nhi nam 15 tuổi, biểu hiện trên lâm sàng bằng những cơn giật cơ và chậm phát triển tâm thần – vận động. Điện não đó: Đa nhộn – sóng xuất hiện cùng các giật co. Đạo trình I. Khuếch đại 50 μ V và 1s.



Hình 5.15b: Cùng bệnh nhân, sáu tháng sau khi khởi phát bệnh. Bệnh cảnh lâm sàng nặng lên: Giật cơ dai dẳng (trạng thái giật co). Khuếch đại: 50 μ V và 1s.

U mạch Sturge-Weber là một bệnh ít gặp, không có tính gia đình, dấu hiệu đặc trưng là u mạch một bên, thường nằm ở khu vực đỉnh chẩm, tạo nên một đám rối tĩnh mạch bất thường ở vỏ não. Loại này thường kết hợp với một u mạch vùng mặt có phạm vi và vị trí thay đổi. Bệnh cảnh lâm sàng bao gồm động kinh (từ 70% đến 90% các trường hợp), có thời điểm liệt nửa người thoáng qua sau cơn động kinh hoặc sau các cơn đau đầu dạng migraine, liệt nửa người (26% đến 31% các trường hợp), bán manh (25%) và chậm phát triển trí tuệ ở các mức độ khác nhau (54%).

CÁC HỘI CHỨNG ĐỘNG KINH KHÔNG XÁC ĐỊNH ĐƯỢC LÀ TOÀN THỂ HAY CỤC BỘ

Trong nhóm này, xuất hiện cùng lúc cả các cơn động kinh toàn bộ và các cơn động kinh cục bộ hoặc các triệu chứng lâm sàng và điện não không đủ để khẳng định tính chất toàn thể hay cục bộ. *Các hội chứng động kinh có cùng lúc cả cơn động kinh toàn bộ và cục bộ.*

Ngoài bốn hội chứng dễ nhận biết sau đây, còn có các thể động kinh khác phối hợp với các cơn động kinh toàn bộ và cục bộ.

Các cơn sơ sinh

Các cơn động kinh ở trẻ sơ sinh khác các cơn động kinh ở trẻ lớn hơn và ở người trưởng thành do có các đặc điểm sinh lý thần kinh riêng. Các cơn động kinh cục bộ thường đa hình thái và khó nhận biết các triệu chứng lâm sàng rất kín đáo. Trong số các cơn toàn thể, các cơn tăng trương lực (do chảy máu trong não thất) và các cơn động kinh giật cơ (bệnh não có giật cơ sớm) có tiên lượng rất xấu. Trên thực tế, các cơn động kinh và các hội chứng động kinh sơ sinh luôn biến đổi không thể trình bày hết được trong cuốn sách này.

Động kinh giật cơ nặng ở trẻ nhũ nhi

Thể này được Dravet tách thành một nhóm riêng năm 1982. Bệnh thường khởi phát trong năm đầu đời bằng các cơn co giật hoặc tăng trương lực-co giật kéo dài ở một bên hoặc toàn thể, xảy ra khi sốt (không bắt buộc) ở một trẻ bình thường. Các cơn động kinh cục bộ và cơn động kinh vắng ý thức không điển hình xuất hiện muộn hơn. Hội chứng động kinh giật cơ này không ổn định. Điện não đồ có thể bình thường khi khởi bệnh, sau đó có các hoạt động kịch phát toàn thể, nhạy cảm với ánh sáng và các bất thường đa ổ. Phát triển tâm thần vận động bắt đầu chậm lại từ năm thứ hai. Trái với hội chứng Lennox-Gastaut, chúng ta không gặp các cơn động kinh tăng trương lực cả khi thức và khi ngủ. Tiên lượng xa về nhận thức và về tiến triển của động kinh nói chung xấu.

Động kinh có kịch phát nhọn sóng liên tục trong giấc ngủ chật

Hội chứng này viết tắt là POCS (pointe-ondes continues au sommeil), xảy ra ở trẻ em tuổi học đường và tiến triển theo ba giai đoạn. Giai đoạn đầu có các cơn động kinh thưa, cục bộ hoặc toàn thể, thường xảy ra ban đêm. Giai đoạn hai, các cơn động kinh dày hơn và đi kèm với tiếp thu chậm hoặc không thể tiếp thu được. Đặc trưng của giai đoạn này là xuất hiện của các nhọn-sóng liên tục trong giấc ngủ chật, chiếm tới 85% thời gian ghi điện não giấc ngủ. Giai đoạn cuối thấy hồi phục các cơn động kinh và khả năng học tập, đôi khi có các di chứng nặng về mặt trí tuệ. Các cơn động kinh đầu tiên thường bắt đầu lúc 4 tuổi, giai đoạn có các nhọn - sóng liên tục trong khi ngủ hay xuất hiện vào lúc 8 tuổi và giai đoạn hồi phục lúc 12 tuổi.

Việc mô tả hội chứng này vẫn còn đang gây tranh cãi, đặc biệt là những mối liên hệ với một số thể động kinh lành tính có kịch phát vùng trung tâm, với hội chứng Lennox-Gastaut, với hội chứng Landau-Kleffner và với động kinh cục bộ lành tính không điển hình. Về hình ảnh điện não đồ, người ta cũng chưa biết các bất thường ghi được liệu có phải là một trạng thái động kinh “dưới lâm sàng” gây ra chậm tinh thần vận động hay là biểu hiện của một bệnh não tiềm ẩn.

Ngoại trừ benzodiazepin, các thuốc kháng động kinh thông thường không có tác dụng và có rất nhiều loại làm nặng bệnh thêm. Liệu pháp có hiệu quả nhất là dùng corticoid trong thời gian dài. Theo dõi quá trình tiến triển của bệnh dựa trên ghi điện não và các trắc nghiệm tâm lý thần kinh nhiều lần.

Hội chứng Landau-Kleffner

Đặc trưng là thất ngôn mắc phải và hoạt động kịch phát trên điện não đồ, dạng đa nhọn hoặc nhọn-sóng đa ồ vùng thái dương-đỉnh hai bên. Các bất thường được hoạt hoá bằng giấc ngủ. Các cơn động kinh (xuất hiện trong 75 đến 85 % trường hợp) gồm các cơn tăng trương lực-co giật hoặc các cơn cục bộ vận động và khởi vào tuổi dậy thì.

Triệu chứng thất ngôn khởi đầu bằng mất nhận thức thính giác về lời nói, thường kết hợp với rối loạn nhân cách và tăng động. Ở giai đoạn này, hội chứng Landau-Kleffner thường bị nhầm với giảm thính lực mắc phải hoặc chứng tự kỷ. Mối liên quan giữa các bất thường trên điện não đồ và thất ngôn rất phức tạp và gây nhiều tranh cãi. Vẫn có các di chứng ngôn ngữ ở các mức độ trầm trọng khác nhau mặc dù đã được điều trị (valproat, ethosuximid, benzodiazepin, liệu pháp corticoid).

Động kinh không xác định được đặc điểm cục bộ hay toàn bộ

Tất cả các trường hợp trong đó luận cứ lâm sàng và điện não đồ không đủ để phân loại một cơn động kinh bao gồm các cơn toàn bộ tăng trương lực co

giật là cục bộ hay toàn bộ đều được xếp vào trong mục này(ví dụ các cơn co giật xảy ra trong giấc ngủ).

Các hội chứng đặc biệt

Các hội chứng này thường liên quan đến một tình huống gây động kinh thoáng qua và có thể hồi phục. Với tính chất khởi phát của các triệu chứng, các hội chứng này không được gọi là động kinh theo nghĩa chính xác của thuật ngữ này mặc dù đôi khi các cơn động kinh vẫn lặp lại khi bệnh nhân lại tiếp xúc với hoàn cảnh gây động kinh.

Các cơn động kinh liên quan đến hoàn cảnh đặc biệt

Các cơn co giật do sốt

Được định nghĩa là các cơn co giật liên quan đến sốt và không có dấu hiệu của nhiễm trùng nội sọ hoặc của các nguyên nhân khác, xảy ra ở trẻ còn bú hoặc trẻ từ 3 tháng đến 5 năm. Các cơn co giật khi sốt xuất hiện ở những trẻ đã có các cơn động kinh trước đó bị loại khỏi nhóm này. Từ 2 đến 5% trẻ em dưới 5 tuổi có ít nhất một cơn co giật khi sốt. Trong số này, chỉ có 5% bị động kinh sau này.

- *Co giật do sốt “đơn giản”* có tiên lượng rất tốt. Thường xảy ra ở trẻ trên một tuổi, có cơ địa nhạy cảm với sốt và thường phụ thuộc tuổi. Các cơn co giật do sốt là các cơn co giật toàn bộ, hoặc tăng trương lực-co giật kéo dài dưới 15 phút, không nhắc lại trong cùng một giai đoạn sốt và không có bất kỳ triệu chứng khu trú nào trong và sau cơn co giật.

Các cơn co giật do sốt điển hình xảy ra sau khi sốt 24 giờ, khi sốt cao nhất hoặc khi sốt hạ. Sốt thường do virus gặp trong 95% các trường hợp. Ghi điện não đồ trong trường hợp này không có ý nghĩa. Sử dụng thuốc hạ sốt khi thân nhiệt từ 38°C trở lên là biện pháp điều trị dự phòng chủ yếu. Sử dụng paracetamol hoặc aspirin với liều 50mg/kg/ngày chia nhiều lần kèm theo dõi thân nhiệt tiếp trong 24 giờ sau khi hạ sốt. Việc sử dụng kèm một liều benzodiazepin đường uống còn gây nhiều tranh cãi. Điều trị bằng thuốc kháng động kinh kéo dài để đề phòng tái phát (chỉ gặp tái phát trong 1/3 trường hợp và thường xảy ra sau một năm) chỉ được chỉ định trong một số ít trường hợp. Trong thực hành chỉ dùng thuốc kháng động kinh để phòng cho những trường hợp đã bị ba cơn co giật do sốt trở lên. Nguy cơ bị động kinh sau này không vượt quá 2,4%.

- *Các cơn co giật do sốt “phức tạp”* xảy ra ở trẻ dưới một tuổi, có tiền sử gia đình bị động kinh, đặc trưng là các cơn co giật không cân xứng,

hoặc chỉ ở một bên, kéo dài trên 15 phút, xảy ra thành loạt trong cùng một đợt sốt, có triệu chứng khu trú sau cơn và tồn tại dưới 48 giờ. Loại này tạo nên trạng thái động kinh thật sự do sốt.

Trong trường hợp co giật do sốt kéo dài, điều trị tấn công bằng diazepam đường hậu môn với liều 0,5mg/kg.

Chỉ cần xuất hiện của một trong các dấu hiệu nặng trên cũng cần thăm khám kỹ thần kinh (ghi điện não đồ, xét nghiệm dịch não tuỷ, xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh) và cần điều trị dự phòng tái phát bằng thuốc kháng động kinh (valproat) trong vòng ít nhất hai năm sau lần co giật cuối cùng.

Nguy cơ bị động kinh sau này tỷ lệ thuận với số lượng các triệu chứng nặng. Tỷ lệ động kinh khoảng 50% khi bệnh nhi có ba trong số các triệu chứng nặng kể trên.

Nguy cơ bị động kinh cục bộ với ổ động kinh ở vùng mặt trong thuỳ thái dương liên quan trực tiếp đến thời gian kéo dài của cơn co giật do sốt.

Các cơn co giật đơn độc hoặc trạng thái động kinh đơn độc có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có tiền sử động kinh và không bị động kinh sau này. Đây là trường hợp những cơn động kinh cục bộ đơn độc tuổi thiếu niên.

Các cơn động kinh chỉ bị phát động bằng yếu tố chuyển hoá hoặc nhiễm độc

Các cơn này rất hay gặp, chiếm một tỷ lệ cao trong các nghiên cứu dịch tễ học động kinh. Xác định và dự phòng các yếu tố khởi phát (rất phong phú) cho phép tránh điều trị thuốc kháng động kinh lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Trong nước

Ninh Thị Ứng (1996). "Bệnh động kinh trẻ em". Nhà xuất bản Y Học.

Ngoài nước

1. Visudtibhan, R Mutharai (2004). "Treatment of Infantile Spasm with Vigabatrin an 8 year experience in Thai children in a Referral Hospital" Abstract book of the 5th Asian and Oceanian Epilepsys Congres.
2. Aicardi J (1994). *Epilepsy in Children*, 2e éd, New York, Raven Press
3. Andrmann F. (1991). Chronic encephalitis and epilepsy: Rasmussen's syndrome. Butterworth -Heinemann, Boston.

4. Arzimanoglou A, Aicardi J (1992). "The epilepsy of sturge-weber syndrome: Clinical features and treatment in 23 patients", *Acta Neurol Scand*, 86, Suppl: 18-22.
5. Arzimanoglou A, Thomas P, Baulac M et al (1996). Epilepsies et syndromes épileptiques. *Encycl Méd Chir Neurologie*, Paris, 17-044-M-10.
6. Bancaud J(1987). Sémiologie clinique des crises épileptiques d'origine temporaire. *Rev Neurol*, 143: 392-400.
7. Bancaud J., Talaïrach J. (1992). "Clinical semiology of frontal lobe seizures", In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds). *Frontal lobe seizures and epilepsies (Advances in neurology*, Vol 57), Raven Press, New York, 3-58.
8. Beaumanoir A, Thomas P (1992). Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. *Epilepsy Res*, 6 Suppl: 105-109.
9. Berkovic SF, Cochius J, Andrmann E et al (1993). "Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects", *Epilepsia*, 34 suppl 3: 19-30.
10. Beta L, Gardiner M (1999). "Genetics of inherited epilepsies", *Epileptic Disorders*, 1: 7-19.
11. Buoni S, Zanolli R, Strambi M, Fois A (2004). " Combined treatment with Vigabatrin and Topiramate in West syndrome" *J. Child Neurol.*, May; 19(5): 385- 386.
12. Bureau M (1995). "Continuous spikes and waves during slow sleep: definition of the syndrome", In: Beaumanoir A et al. (eds), *Continuous spikes and waves during slow sleep, electrical status epilepticus during slow sleep*, John Libbey, Londres, 17-26.
13. Chauvel P, Trottier S et al. (1992). "Somatomotor seizures of frontal lobe origin. In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds). *Frontal lobe seizures and epilepsies (Advances in neurology*, Vol 57), Raven Press, New York, 185-232.
14. Commission on Classification and terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30: 389-399.
15. Dalla Bernardina B, Sgro V, Foniana E et al (1992). Les épilepsies partielles idiopathiques de l'enfant. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds). *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 2e éd. John Libbey, Londres.: 173-188.
16. Doose H. (1992). "Myoclonic-astatic epilepsy", *Epilepsy Res*, 6 Suppl: 163-168.
17. Dravet C, Bureau M (1981). L'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson". *Neurophysiol Clin*, 11: 438-444.
18. Dravet C, Bureau M, Guerrini R et al (1992). "L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson", In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds). *Les syndrome épilepsie de l'enfant et de l'adolescent*, 2é éd. John Libbey, Londres, 75-88.
19. Dulac O, Chugani H, Dalla Bernardina B (1993). "Royaumont workshop on West syndrome", *Epilepsia*, 34: 670-787.

20. Duncan JS, Panayiotopoulos CP (1995). "Typical absences and related epileptic syndrome", *Churchill Livingstone*, New-York.
21. French JA, Williamson PD, Thadani VM et al (1993). Characteristics of medial temporal lobe epilepsy. I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*, 34: 774-780.
22. Genton P, Dravet C (1998). "Lennox-Gastaut syndrome and other childhood epileptic encephalopathies". In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: A comprehensive textbook*, Lippincott-Raven, New York, 2355-2366.
23. Gobbi G., Bouquet F, Greco L et al (1992). Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac disease and Epilepsy. *Lancet*, 340: 439-443.
24. Gordon N. (1997). "The landau-Kleffner syndrome: increased understanding", *Brain Dev*, 19: 311-316.
25. Grunewald RA, Panyiotopoulos CP (1993). "Juvenile myoclonic epilepsy", A review, *Arch Neurol*, 50: 594-598.
26. Harding GFA, Jeavons PM (1994). "Photosensitive epilepsy", *Mac Keith press*, Londres.
27. Hirsch E, Velez a, Sellal F et al. (1993). "Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions", *Ann Neurol*, 34: 835-841.
28. Janz D. (1997). "The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset", *Epilepsia*, 38: 4-11.
29. Jayakar PB, Seshia SS (1991). "Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review", *J Clin Neurophysiol*, 8: 299-311.
30. Jeavons PM, Livet MO (1992). "Le syndrome de West: spasmes infantiles", In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds), *Les syndrome épilepsie de l'enfant et de l'adolescent*, 2e éd. John Libbey, Londres, 53-66.
31. Joseph Roger, Michelle Bureau (1992). "Epilepticc syndrome in infancy, childhood and adolescense" second edition, Jonh Libbey, West Syndrome; 53 – 67.
32. Loiseau P, Duché B (1990). "Epilepsie myoclonique juvénile", *Rev Neurol*, 146: 719-725.
33. Loiseau P, Duché B, Loiseau J (1991). Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia*, 32: 303-309.
34. Loiseau P, Duché B, Pedeespan JM (1995). "Absence epilepsy", *Epilepsies*, 36: 1182-1186.
35. Loiseau, Beaussart M (1973). The seizures of benign childhood epilepsy with rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia*, 14: 381-389.
36. Maher J, McLachlan RS. (1994). "Febrile convulsions. Is seizure duration the most improtant predictor of temporal lobe epilepsy?", *Brain*, 118: 1521-1528.
37. Malafosse A, Genton P, Hirsch E (1994). "Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects", John Libbey, Londres.

38. Manford M, Hart YM, Sander JW et al (1992). The national general practice study of epilepsy. The syndromic classification of the international league against epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol*, 49: 801-808.
39. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN et al. (1995). "Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and -wave discharges during sleep", *Brain*, 118: 1497-1520.
40. O.Dulac (1990). "Convulsions et epilepsies du nouveau – né et nourrisson" *Neurology Pédiatrique, Médecine-Sciences -Flammation*;170 – 171.
41. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y et al. (1992). "L'encéphalopathie épileptique infantile précoce avec "suppression-burst". In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds), *Les syndrome épilepsie de l'enfant et de l'adolescent*, 2e éd. John Libbey, Londres,25-34.
42. Osservatorio Regionale per l'Epilessia (1996). ILAE Classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. *Epilepsia*, 37: 1051-1060.
43. P.M. Javons (1974). "Infantile Spasm" Handbook of clinical neurology, The epilepsy; vol 15, chapter 10; 219 – 234.
44. Panayiotopoulos CP (1989). Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. A 15 year prospective study. *Ann Neurol*, 26: 51-56.
45. Pasquier B, Bost F, Peoc'h M (1996). "Données neuropathologiques dans l'épilepsie partielle pharmacorésistante, étude d'une série de 195 observations", *Ann Pathol*, 16: 174-181.
46. Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW (1995). Reading epilepsy: an appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*, 118: 75-89.
47. Reutens DC, Berkovic SF (1995). "Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct?", *Neurology*, 45: 1469-1476.
48. Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (1991). "La place des encéphalopathies mitochondrielles dans les épilepsies myocloniques progressives", *Rev Neurol*, 147: 480-490.
49. Roger J., Darvet C, Bureau M, et al (1982). "Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent", *John Libbey Eurotext*, Londres.
50. Salanova V, Andermann F, et al. (1995). Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988", *Brain*, 118: 607-627.
51. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. (1994). "Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder", *Lancet*, 343: 515-517.
52. Tassinari CA, Bureau M, Thomas P (1992). "Epilepsie avec absences myocloniques", In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds), *Les syndrome épilepsie de l'enfant et de l'adolescent*, 2e éd. John Libbey, Londres, 151-160.
53. Thomas JE, Reagan TJ, Klass DW (1977). Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases. *Arch Neurol*, 34: 266-275.

54. Thomas P, Picard F, Hirsch E (1998). "Epilepsie frontale nocturne autosomale dominante", *Rev Neurol*, 154: 228-235.
55. Vigevano F, Cusmai R, Ricci S et al (1998). Benign epilepsies of infancy. In: Engel J, Pedley TA (eds). *Epilepsy. A Comprehensive textbook*. Lippincott Raven, New York : 2267-2276.
56. Williamson PD, French JA, Thadani VM et al (1993). "Characteristics of medial temporal lobe epilepsy. II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology", *Ann Neurol*, 34: 781-787.
57. Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM (1992). "Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery", *Ann Neurol*, 31: 3-13.
58. Wolf P. (1992). "épilepsie avec crises grand mal du réveil". In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds), *Les syndrome épilepsie de l'enfant et de l'adolescent*, 2e éd. John Libbey, Londres, 329-341.

Chương VI. Các hiện tượng giả động kinh

Thuật ngữ cơn động kinh (seizure) dùng để chỉ các dấu hiệu, các triệu chứng nhất thời xảy ra do hoạt động bất thường quá mức của các neuron ở não gây ra. Một câu hỏi quan trọng đặt ra cho các nhà thần kinh học và các bác sĩ nội khoa là làm sao nhận biết được các hiện tượng thoáng qua không phải động kinh nhưng lại giống cơn động kinh (bảng 6.1). Mục đích của chương này là thảo luận về chẩn đoán phân biệt các cơn động kinh: Biểu hiện lâm sàng của các hiện tượng giả động kinh, những đặc điểm giúp phân biệt và các nghiệm pháp để chẩn đoán. Chẩn đoán phân biệt giữa cơn động kinh và các cơn giả động kinh không giống nhau giữa trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thanh thiếu niên, người trưởng thành và người cao tuổi nên vấn đề này sẽ được trình bày theo các lứa tuổi.

Bảng 6.1: Các hiện tượng giả cơn động kinh

Nguồn gốc nội khoa:
<ul style="list-style-type: none">• Ngất do tim (ví dụ: Loạn nhịp tim)• Ngất không do tim (ví dụ: Phản xạ thần kinh phế vị, rối loạn thần kinh tự quản)• Chuyển hoá (hạ đường máu)• Migrain (đặc biệt là migrain có lú lắn)• Các rối loạn giấc ngủ (ví dụ: Chứng ngủ rũ)• Các rối loạn vận động (ví dụ: Loạn động kịch phát)• Các cơn thiếu máu não thoáng qua
Nguồn gốc tâm thần:
<ul style="list-style-type: none">• Các cơn tâm thần• Giả vờ• Các cơn hoảng sợ• Các cơn ngừng thở

CÁC CƠN KHÔNG PHẢI ĐỘNG KINH Ở TRẺ SƠ SINH VÀ TRẺ NHỎ

Trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ có thể có những đợt kịch phát rất đa dạng, rất khác so với trẻ lớn và người trưởng thành do hệ thần kinh chưa hoàn thiện. Bản chất của những cơn kịch phát này làm việc phân biệt giữa cơn động kinh với cơn không phải động kinh trở nên rất khó khăn. Thêm vào đó, điện não đồ ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ lại rất khó nhận định. Có lẽ cách tốt nhất để định hướng chẩn đoán là phải nắm vững những nét đặc trưng chung của cơn động

kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, nêu bật được sự khác biệt với các triệu chứng của rối loạn kinh phát không phải động kinh.

Trong mục trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, triệu chứng học của các cơn động kinh sẽ được tóm tắt. Tiếp sau đó là phần bàn luận về các cơn không phải động kinh.

Trẻ sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi)

Cơn động kinh ở trẻ sơ sinh

Nhận biết các cơn động kinh ở trẻ sơ sinh là một vấn đề khó. Điều này càng phức tạp hơn khi nhiều nghiên cứu thấy rằng một số cơn động kinh không có sự tương ứng giữa lâm sàng với biểu hiện điện não trong cơn, nhất là đối với các cơn động kinh tiềm ẩn và cơn động kinh tăng trương lực toàn thân. Đây có thể do hiện tượng phóng thích từ thân não (có nghĩa là không phải động kinh) hoặc cũng có thể là dấu hiệu của cơn động kinh dưới vỏ.

Những cơn động kinh tiềm ẩn có thể chỉ gây thay đổi rất ít về hành vi của trẻ dưới dạng vận động hoặc tự động. Các cơn này gồm những hoạt động bất thường của mắt, động tác tự động của lưỡi -miệng-má, động tác tự động ở chi, hiện tượng tự động và cơn ngừng thở. Có đến 30% các cơn này không có sự tương quan giữa lâm sàng và điện não đồ.

Tương tự như vậy, khoảng 85% các cơn động kinh tăng trương lực không thấy có sự tương ứng với điện não đồ nói lên có hiện tượng mất kết nối với não trước (forebrain disconnection phenomena). Các cơn động kinh tăng trương lực gồm có những cơn cứng cơ hoặc giữ nguyên dáng của một phần cơ thể. Các cơn này có thể xuất hiện toàn bộ hoặc khu trú.

Động kinh giật cơ thường không đi kèm với biến đổi điện não đồ. Đặc điểm của cơn động kinh giật cơ là những cử động rất nhanh, không thành nhịp. Những cơn giật này có thể cục bộ, nhiều nơi hoặc toàn bộ.

Ngược lại, các cơn co giật ở trẻ sơ sinh thường có phối hợp với các phóng lực dạng động kinh trên điện não đồ. Đặc trưng lâm sàng là giật thành nhịp với thi co vào chậm và thi duỗi ra nhanh hơn, tần suất là 1-3 nhịp trong một giây. Những cơn điển hình bao gồm các động tác giật khu trú hoặc chuyển đến nhiều vị trí. Giật toàn thân rất hiếm.

Các hiện tượng không phải động kinh ở trẻ sơ sinh

Trẻ sơ sinh có nhiều động tác bình thường có tính chu kỳ không phải động kinh có thể xác định được dễ dàng nếu có kinh nghiệm. Một số biểu hiện kinh phát không phải động kinh thường gặp là các cử động không phối hợp của mắt, những động tác mút không kèm theo các biểu hiện bất thường của mắt và giật cơ ban đêm. Dưới đây là các hiện tượng đặc biệt khác không phải động kinh.

Cơn ngừng thở

Cơn ngừng thở quá 15 giây thường không phải do cơn động kinh, nhất là khi ngừng thở là biểu hiện duy nhất trên lâm sàng. Các cơn ngừng thở không phải động kinh điển hình không đi kèm với những thay đổi rõ ràng về huyết áp, thân nhiệt, màu da hay nhịp tim nhanh. Cơn ngừng thở thường xảy ra ở trẻ đẻ non, nhất là trong giấc ngủ sinh lý. Hiện tượng này có lẽ do thân não chưa hoàn thiện, điển hình là có kèm theo nhịp tim chậm. Ở trẻ lớn hơn, cơn ngừng thở cũng có thể xảy ra nhưng đây lại là dấu hiệu nguy hiểm đến tính mạng đã được biết từ lâu: Hội chứng tử vong đột ngột ở trẻ nhỏ (Sudden Infant Death Syndrome- SIDS). Do ngừng thở là dấu hiệu chỉ điểm quan trọng của những bệnh lý thần kinh như bệnh não do thiếu oxy -thiếu máu não, chảy máu trong não thất, hạ đường máu và các tác dụng phụ của thuốc nên cần phải tim bàng được các nguyên nhân của nó. Ngược lại, nếu như cơn ngừng thở phối hợp đồng thời với những triệu chứng như nháy mắt, lệch mắt, cử động miệng, tăng huyết áp hoặc nhịp tim nhanh thì đó có thể là động kinh.

Bồn chồn (Jitteriness)

Bồn chồn là một hiện tượng thường gặp ở giai đoạn sơ sinh. Hiện tượng này đi kèm với hội chứng cai thuốc, hạ calci máu, hạ đường máu và bệnh não do thiếu oxy - thiếu máu não. Diễn hình là các động tác có tính chất run với những dao động qua lại tương đương nhau về biên độ cũng như tần số. Bồn chồn là phản ứng quá mức do kích thích gây ra, ví dụ như chạm vào trẻ hoặc gây tiếng động mạnh. Hiện tượng này sẽ đỡ đi khi trẻ được đỡ dành, loại bỏ các kích thích hoặc xoa bóp làm thư giãn các chi bị tác động. Trong cơn, trẻ đặc biệt vẫn tinh táo và không có biểu hiện rối loạn thần kinh tự động kèm theo.

Giật cơ lành tính ở trẻ sơ sinh khi ngủ

Mặc dù các cử động giật cơ đột ngột ở chi khi ngủ có thể xảy ra ở người bình thường thuộc mọi lứa tuổi, biểu hiện giật cơ liên tiếp tương tự trong giấc ngủ không động mắt (Non-REM) đã được mô tả kỹ ở trẻ sơ sinh từ những tuần sau khi sinh cho đến 2 hoặc 3 tháng tuổi. Đặc điểm của loại giật cơ này là đối xứng hai bên, xảy ra ở tay và chân. Những dấu hiệu giúp phân biệt kiểu giật cơ này với giật cơ động kinh là không có những rối loạn tự động kèm theo, chỉ xảy ra vào ban đêm và khám thần kinh cũng như sự phát triển của trẻ hoàn toàn bình thường. Giật cơ lành tính ở trẻ sơ sinh khi ngủ sẽ hết nếu trẻ thức dậy. Điều quan trọng cần phải nhớ là ở những trẻ sơ sinh bị rối loạn chức năng não trầm trọng cũng có thể bị giật cơ khi bị kích thích, lúc thức dậy hoặc trong khi ngủ.

Chứng cứng đờ (Hyperekplexia)

Chứng cứng đờ (hội chứng trẻ cứng đờ hoặc bệnh giật mình) là một bệnh di truyền do bất thường về gen của receptor với glycine nằm ở nhiễm sắc thể 5q. Đặc trưng của bệnh này là bộ ba triệu chứng: Cứng đờ toàn thân khi thức giấc, giật cơ và giật mình quá nhiều về đêm. Khi trẻ thức dậy hoặc khi bị kích thích về thính giác hay xúc giác, trẻ có thể biểu hiện cứng đờ toàn thân một

cách rõ rệt, đôi khi ảnh hưởng đến cả hô hấp. Thời gian ngừng thở này nếu quá lâu sẽ làm não bị tổn thương do thiếu oxy. Hiện tượng này có thể điều trị bằng nghiệm pháp gấp cổ và háng trẻ. Khi trẻ lớn dần lên thì các biểu hiện này sẽ giảm dần đi. Trẻ thường chậm biết đi và có những cơn ngã do hiện tượng co thắt trương lực nhưng không phải động kinh. Những biểu hiện co thắt này có thể xảy ra khi trẻ ngạc nhiên, có kích thích về cảm giác, xúc động mạnh hoặc khi bị sảng chấn tâm lý. Đáp ứng giật mình quá mức của trẻ có thể tồn tại suốt cuộc đời và thậm chí có thể xảy ra ngay chỉ với những kích thích yếu về xúc giác, thính giác hoặc thị giác. Clonazepam và valproat đều là những thuốc có tác dụng đối với hội chứng này.

Trẻ nhũ nhi (từ 1 tháng đến 1 tuổi)

Các cơn động kinh ở trẻ nhũ nhi

Việc phân loại các cơn động kinh ở trẻ nhỏ cũng là một vấn đề khó khăn. Thứ nhất, ở lứa tuổi này rất khó có thể đánh giá đúng tình trạng thay đổi ý thức của trẻ để phân biệt giữa cơn động kinh cục bộ đơn giản và cơn động kinh cục bộ phức tạp. Thứ hai, các đặc điểm lâm sàng xuất hiện một bên không phải là dấu hiệu chính xác để nói lên cơn động kinh cục bộ hay toàn thể. Ví dụ, các động tác giật cả hai bên có thể là biểu hiện của cả cơn động kinh cục bộ lẫn toàn bộ trên điện não. Tuy vậy, hiện nay người ta cũng ghi nhận triệu chứng học của một số cơn động kinh nhất định ở lứa tuổi này (bảng 6.2).

Bảng 6.2. Triệu chứng học động kinh ở trẻ nhũ nhi

Cơn động kinh	Mô tả	Điện não đồ
Cơn tăng trương lực tư thế	Cứng các chi	Biến đổi điện não cục bộ hoặc toàn bộ
Cơn co giật	Giật không cân xứng một hoặc nhiều chi	Biến đổi điện não cục bộ hoặc toàn bộ
Cơn mất trương lực	Mất trương lực một phần hoặc toàn bộ cơ thể	Biến đổi điện não thường toàn bộ
Cơn giảm vận động	Dễ thấy nhưng có thể chỉ là ngừng hành vi một cách kín đáo Có thể có động tác tự động	Thường gặp các biến đổi khu trú trên điện não hơn là toàn bộ, có thể ở vùng thái dương đỉnh
Cơn giật cơ	Là những giật cơ đơn độc hoặc lặp lại	Phóng lực cục bộ hoặc toàn bộ trên điện não
Cơn quay	Lệch mắt quá mức sang một bên	Thường gặp biến đổi cục bộ trên điện não ở vùng trán chỉ phổi hoạt động của mắt đổi bên
Cơn co thắt	Hàng loạt các động tác co gấp hoặc duỗi ra nhanh ở cổ, cánh tay và thân	Loạn nhịp cao điện thế trên điện não đồ

Các hiện tượng không phải động kinh ở trẻ nhũ nhi

Giật cơ lành tính ở trẻ nhũ nhi

Giật cơ lành tính ở trẻ nhũ nhi hay còn gọi là co thắt lành tính không phải động kinh ở trẻ nhũ nhi, tăng dần về cường độ và mức độ sau vài tuần hoặc vài tháng, cuối cùng tự hết. Những biểu hiện này bắt đầu ở lứa tuổi từ 3 đến 8 tháng và tự khỏi sau 2 đến 3 năm mà không cần điều trị. Phân lớn các đặc điểm lâm sàng của những cơn này không thể phân biệt được với động kinh co thắt tiến triển ở trẻ nhỏ có kèm theo chậm phát triển tâm thần. Chẩn đoán xác định loại giật cơ lành tính này dựa trên hình ảnh điện não đồ bình thường và sự phát triển bình thường của trẻ. Theo dõi các trường hợp này không thấy có cơn động kinh nào xảy ra sau đó.

Các cơn rùng mình

Các cơn rùng mình bắt đầu sớm nhất từ 4 tháng tuổi hoặc là từ tuổi thiếu niên. Biểu hiện là run rất nhanh ở đầu, vai và thân như bị lạnh. Cơn kéo dài chỉ vài giây nhưng có thể xảy ra nhiều lần trong ngày, thường xuất hiện khi ăn chứng tỏ rằng ở trẻ bị kích thích quá nhiều. Điện não bình thường, khám thần kinh và sự phát triển không thấy gì bất thường, tiền sử gia đình hay có người bị run tiên phát. Các dấu hiệu này sẽ tự hết khi trẻ trên 10 tuổi và không cần điều trị gì.

Chóng mặt kịch phát lành tính

Chóng mặt kịch phát lành tính là sự mất thăng bằng ngắn và tái phát ở trẻ nhỏ. Trong cơn, trẻ có biểu hiện sợ hãi và mất thăng bằng, thường phải với tay ra để giữ thăng bằng. Có thể kèm theo rung giật nhăn cầu, vã mồ hôi, buồn nôn và nôn. Các cơn thường hết khi trẻ đến 5 tuổi. Khám thần kinh và điện não đều bình thường. Tuy nhiên, về sau ở một số những trẻ này người ta đã thấy có các biểu hiện của migrain.

Các động tác định hình

Các động tác định hình là những động tác không có mục đích, lặp đi lặp lại như gật đầu, quay đầu, lắc người và vỗ tay, có thể gặp ở trẻ bình thường nhưng thường, nhất là ở những trẻ nhỏ có tổn thương hệ thần kinh. Đây là các hành vi tự kích thích và thường làm cho trẻ thích thú. Vấn đề này sẽ được nói kỹ hơn ở phần sau.

Hội chứng Sandifer

Hội chứng Sandifer dùng để chỉ những trẻ nhỏ bị trào ngược dạ dày – thực quản gây ra những cơn cứng và uốn cong người toàn thân có tính chất kịch phát và từng đợt. Tư thế này có lẽ là một phản ứng do chất toan trào lên thực quản gây đau. Trong cơn trẻ có thể phối hợp với ngừng thở, nhìn chằm chằm và giật nhẹ các chi. Khai thác bệnh sử kỹ sẽ thấy những biểu hiện này liên quan đến bữa ăn (thường xảy ra sau khi ăn khoảng 30 phút). Hội chứng

Sandifer có thể gặp ở trẻ bình thường cũng như ở trẻ bị giảm trương lực và nhuyễn khí quản. Nếu bệnh sử gợi ý đến hội chứng này, phải tiến hành những thăm dò về dạ dày và thực quản.

Loạn trương lực do phản ứng với thuốc và vẹo cổ kịch phát.

Loạn trương lực là tình trạng duy trì tư thế bất thường kéo dài do co cá các nhóm cơ đồng vận và đối vận. Loạn trương lực tư thế có thể xảy ra toàn thân hoặc khu trú như tư thế uốn cong, vẹo cổ và cơn xoay mắt. Ở trẻ nhỏ, nguyên nhân hay gặp là do tác dụng phụ của các thuốc như metoclopramide, phenothiazin và haloperidol.

Vẹo cổ cấp là một ví dụ của loạn trương lực vô căn ở trẻ nhỏ. Đây là một tư thế bất thường, kéo dài của đầu và cổ: Đầu nghiêng sang một phía và mặt lại quay về bên đối diện. Biểu hiện này xuất hiện và mất đi một cách đột ngột. Trong cơn trẻ vẫn tỉnh táo và đáp ứng tốt. Nguyên nhân vẫn còn chưa rõ. Tiền sử gia đình thường có đau đầu migraine, bản thân những trẻ có biểu hiện vẹo cổ kịch phát lành tính có thể sẽ bị đau đầu migraine sau này. Các cơn này xảy ra trong những tháng đầu và hết khi trẻ 3 tuổi, không cần phải điều trị.

Ngất tím (các cơn ngừng thở) hay khóc lặng (crise de sanglot)

Các cơn ngừng thở là biểu hiện thường gặp ở trẻ nhỏ và trẻ từ 6 tháng đến 6 tuổi. Những cơn này luôn xảy ra khi trẻ bị chấn thương nhẹ, giận dữ, không đạt được ý muốn hoặc sợ hãi. Các biểu hiện thường bắt đầu bằng khóc sau đó là ngừng thở và xanh tím và cuối cùng là mất ý thức kèm theo mềm nhũn các chi. Trong trường hợp ngừng thở trầm trọng, trẻ có thể có tăng trương lực tư thế kèm theo một vài động tác giật ở ngón chi nên dễ bị nhầm với các cơn động kinh. Điểm mấu chốt để chẩn đoán là các cơn này bao giờ cũng khởi đầu bằng khóc và xanh tím. Về sau trẻ sẽ hết những hiện tượng này.

Ngất xanh tím giống như các cơn ngừng thở. Tuy nhiên, thay cho khóc và xanh tím, trẻ tái nhợt và sau đó mất ý thức. Nguyên nhân bệnh sinh là do tim đập chậm hoặc ngừng đập trong thời gian ngắn làm giảm lưu lượng dòng máu. Atropine có tác dụng làm giảm tần số của những cơn này. Ngày nay, thuật ngữ động kinh phản xạ do thiếu oxy được dùng rộng rãi để mô tả những cơn khác nhau này xảy ra ở trẻ sau những kích thích có hại.

Những động tác bất thường của mắt

Thất điệu vận nhãn là tình trạng suy giảm động tác giật của mắt, trong đó để thay đổi hướng nhìn trẻ phải quay đầu đột ngột. Những cử động nhanh bất thường này của đầu có thể bị nhầm với cơn động kinh. Thất điệu vận nhãn có thể gặp trong bệnh giãn mạch - thất điệu (ataxia telangiectasia) và bệnh dự trữ tiêu thể (lysosomal storage diseases).

Tật lắc đầu co thắt (spasmus nutans) gồm có bộ ba triệu chứng: Rung giật nhăn cầu, gật đầu và xoay đầu. Khi các triệu chứng thay đổi trong ngày, có

thể bị nhầm với các cơn động kinh. Biểu hiện này thường xảy ra khi trẻ được vài tháng tuổi và hết sau 5 tuổi.

Chứng lác rung giật mắt (opsclonus) gồm những động tác tự động phối hợp của mắt, nhanh và bất thường (mắt nhảy múa - dancing eye). Các vận động này của mắt thường kèm theo giật cơ và thất điệu, đồng thời cũng được mô tả trong hội chứng mắt nhảy - chân nhảy (dancing eyes - dancing feet syndrome). Đa số xảy ra ở lứa tuổi từ 6 đến 18 tháng tuổi. Khoảng 50% các trường hợp liên quan đến bệnh ung thư, nhất là u nguyên bào thần kinh. Hội chứng này cũng gặp ở người trưởng thành bị viêm não - thân não hoặc trong bệnh lý cận ung thư hay nhiễm trùng (bệnh Whipple). Steroid có thể cải thiện được chứng giật cơ này. Biểu hiện này cũng thấy ở các bệnh nhân bị hội chứng người cứng đờ (stiff person syndrome), ung thư vú và kháng thể tự miễn kháng amphiphysin.

CÁC CƠN KHÔNG PHẢI ĐỘNG KINH Ở THANH THIẾU NIÊN VÀ NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Các hiện tượng không phải động kinh ở thanh thiếu niên và người trưởng thành được chia thành 6 nhóm và đôi khi có sự chồng chéo nhau trên lâm sàng:

- Cơn ngất và cơn co giật do thiếu oxy.
- Các rối loạn về tâm thần.
- Rối loạn quá trình của giấc ngủ.
- Các rối loạn vận động kịch phát.
- Migrain và các rối loạn liên quan với migrain.
- Các rối loạn khác về thần kinh.

Cơn ngất và cơn giật do thiếu oxy

Ngất là hiện tượng mất ý thức do nguồn năng lượng cung cấp cho vỏ não bị ngừng một cách đột ngột, thường do giảm đột ngột lưu thông máu đã bao hòa oxy cho não. Ngất do nguyên nhân tim mạch hoặc dây thần kinh phế vị có thể biểu hiện giống như các cơn động kinh, nhất là khi có duỗi cứng thân và chi hoặc là có vài động tác giật. Giật hoặc co cứng tư thế trong thời gian ngắn cũng thường gặp trong ngất. Tuy nhiên, hiếm khi ngất đi kèm với cơn co giật (co giật do thiếu oxy); những cơn co giật này chỉ xảy ra trên những đối tượng nhạy cảm hoặc do thiếu máu não kéo dài. Những cơn ngừng thở, ngất do thần kinh phế vị và ngất do thần kinh tim có lẽ là các dạng khác nhau của ngất.

Ngất do thần kinh phế vị là thể thường gặp nhất của ngất qua trung gian thần kinh. Cơn bắt đầu ở trẻ nhũ nhi như các cơn co giật phản xạ do

thiếu oxy, sau đó gặp ở mọi lứa tuổi, nhất là ở người già. Hoàn cảnh xảy ra, các kích thích, triệu chứng cảnh báo là các yếu tố quan trọng trong việc chẩn đoán ngất do thần kinh phế vị. Loại ngất này xảy ra khi xúc động mạnh hoặc đau đớn, nhưng cũng có thể xảy ra với cả những kích thích yếu. Những triệu chứng của tiền ngất như choáng váng và tái nhợt là điểm mấu chốt để chẩn đoán ngất do thần kinh phế vị. Tim có thể đập chậm ngay sau cơn và trở lại bình thường rất nhanh. Thông thường, những hiện tượng hay xảy ra ở cơn ngất hơn cơn động kinh là những hiện tượng sau:

- Mất ý thức chỉ xảy ra ở tư thế ngồi hoặc đứng.
- Kích thích đau hoặc môi trường quá nóng đều là những yếu tố thuận lợi.
- Các tiền triệu như nóng, buồn nôn, mồ hôi và giảm dần thị lực hai mắt hoặc thị lực kiêu đường ống.

Nếu các biểu hiện lâm sàng không rõ, có thể làm thử nghiệm bàn xoay để tạo ra ngất do thần kinh phế vị và xác định chẩn đoán. Độ ngọt xoay đầu lên cao sẽ làm tăng sự co bóp của cơ tim, dẫn đến kích thích quá mức các thụ thể cơ học ở thất trái (các sợi C) sẽ tạo nên phản xạ đáp ứng quá mạnh của thần kinh phế vị làm cho nhịp tim chậm lại. Những cơn ngất riêng lẻ không cần phải can thiệp; tiền lượng rất tốt. Các trường hợp ngất do thần kinh phế vị tái phát đáp ứng tốt với thuốc chẹn beta giao cảm như propranolol.

Giảm CO₂ máu do tăng thông khí cũng dẫn đến ngất hoặc tiền ngất. Thường gặp nhất ở trẻ em nhưng cũng có thể thấy ở người trưởng thành. Tăng thông khí gây kiềm chuyển hoá, nhanh chóng làm co thắt mạch não và giảm lưu lượng máu não, cuối cùng dẫn đến ngất. Bệnh nhân thường có cảm giác khó thở, tê quanh miệng hoặc ngón chi và có hiện tượng nảy đom đóm mắt. Khi tăng không khí kéo dài, cũng có thể gặp dấu hiệu co giật, chuột rút ở các cơ, co thắt bàn chân và đau ngực do hiện tượng kiềm hoá làm giảm calci tự do trong huyết tương. Những biểu hiện này có thể có hoặc không xảy ra trước khi ngất. Để chẩn đoán, người ta tiến hành nghiệm pháp tăng thông khí trong 3 phút cho bệnh nhân bằng cách thổi nến liên tục, thổi các bong bóng xà phòng hoặc tăng thở trực tiếp các nghiệm pháp này có thể gây ra các triệu chứng giống như trên.

Ngất do hạ huyết áp tư thế thứ phát do suy giảm chức năng thần kinh tự quản hiếm gặp ở thiếu niên và người trẻ tuổi nhưng lại hay gặp ở người già. Cách đơn giản nhất để phát hiện ra hạ huyết áp tư thế là cho bệnh nhân đứng trong 3 phút và đo huyết áp liên tục. Hạ huyết áp tư thế được định nghĩa theo Hội thần kinh Mỹ và Hội thần kinh tự quản Mỹ là khi huyết áp tâm thu giảm ít nhất 20mmHg hoặc huyết áp tâm trương giảm ít nhất 10mmHg sau khi đứng 3 phút. Các bệnh thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, bệnh thoái hóa dạng tinh bột, bệnh lý cận ung thư và những nguyên nhân khác có thể làm giảm hoạt động thần kinh giao cảm mà bình thường có chức năng tạo ra đáp ứng co mạch khi hạ huyết áp ở tư thế đứng. Một nguyên nhân trung ương của

hạ huyết áp tư thế là hội chứng Shy-Dragger. Đây là một bệnh teo đa hệ thống có đặc trưng là hội chứng Parkinson và suy giảm hoạt động thần kinh tự động trung ương. Tỷ lệ mắc bệnh teo đa hệ thống ở châu Á có lẽ tương tự như ở Mỹ là khoảng 2 -12/100.000. Hạ huyết áp tư thế do suy giảm hoạt động thần kinh tự quản có thể điều trị bằng cách đi tất hỗ trợ, fludrocortison, các amin giống giao cảm và thuốc chủ vận với vasopressin.

Các rối loạn tâm thần

Cơn hoảng sợ hoặc cơn lo âu

Các cơn hoảng sợ đã được biết đến nhiều ở người trưởng thành và tiêu chuẩn chẩn đoán ở trẻ em cũng đã được mô tả kỹ. Tuy nhiên, điều quan trọng cần nhớ là các cơn hoảng sợ có thể là biểu hiện của cơn động kinh. Vì vậy, cần theo dõi trên điện não video để xác định chẩn đoán và tránh điều trị tâm thần không thích hợp.

Cơn hoảng sợ thường xảy ra bất ngờ và bệnh nhân thường có các triệu chứng về cơ thể, nhận thức và hành vi tác phong. Triệu chứng về cơ thể bao gồm các dấu hiệu về tim mạch, hô hấp, dạ dày - ruột và thần kinh như là đau ngực, khó thở, đau đầu, chóng mặt, những triệu chứng về nhận thức điển hình là những suy nghĩ bi thảm, cho rằng mình bị mất tự chủ, trở nên điên loạn hoặc là sê chết trong lúc hoảng sợ. Hậu quả làm người bệnh luôn có cảm giác cần phải thoát khỏi tình trạng hiện tại và có xu hướng lảng tránh các tình huống gây ra lo âu. Để chẩn đoán cơn hoảng sợ cần ít nhất 4 triệu chứng được trình bày trong bảng tiêu chuẩn chẩn đoán cơn hoảng sợ (bảng 6.3).

Các hiện tượng tâm thần khác không phải động kinh

Các thuật ngữ cơn tâm thần, cơn giả động kinh và cơn không phải động kinh nhằm chỉ các cơn có biểu hiện giống như cơn động kinh nhưng do rối loạn tâm thần mà không do cơ chế động kinh. Tuy tỷ lệ hiện mắc của các cơn không phải động kinh vẫn chưa được biết nhưng chiếm vào khoảng 20% tổng số các bệnh nhân điều trị nội trú tại các đơn vị động kinh và khoảng 5% các bệnh nhân ngoại trú. Những hiện tượng tâm thần này có các dấu hiệu mà thoáng nhìn có thể lầm tưởng cơn co giật của động kinh nhưng vẫn có nhiều đặc điểm để phân biệt. So với cơn động kinh người bệnh thường có ý thức thay đổi và khởi phát có tính chất mâu thuẫn trong suốt quá trình xảy ra cơn, cùng với các động tác giật không cân xứng, không thành pha, uốn éo lắc lư xương chậu, quay đầu hết sang bên này lại sang bên kia cũng như các dấu hiệu vận động xảy ra từng đợt, bị ngắt quãng bởi những giai đoạn yên lặng. Biểu hiện ngôn ngữ trong cơn động kinh chỉ đơn thuần là tiếng kêu kiểng động kinh, còn ngôn ngữ trong cơn tâm thần này bao gồm rên rỉ, la hét, càu nhau, nôn, khịt mũi và oẹ. Các bệnh nhân này thường có thiếu quan tâm đến cơn một cách lâng lâng (*La belle indifference*). Việc người bệnh nằm viện thường xuyên hoặc đến khám tại phòng khám cấp cứu liên tục có thể là dấu hiệu cảnh báo về khả

năng của các cơn tâm thần. Mặc dù trong bệnh sử có nhiều lần ngã nhưng bệnh nhân không bị chấn thương đáng kể cũng là dấu hiệu gợi ý về cơn tâm thần. Cắn vào lưỡi cũng có thể gặp ở bệnh nhân tâm thần. Ở cơn động kinh tâm thần, người bệnh thường cắn vào đầu lưỡi, trong khi đó bệnh nhân động kinh thường cắn vào bên cạnh lưỡi khi có cơn. Đại tiểu tiện không tự chủ có thể gặp trong cơn động kinh nhưng hiếm khi gặp trong cơn tâm thần, đặc biệt ở những nền văn hoá có sự kiềm chế bản thân cao như ở Bắc Âu, Nhật Bản hoặc Việt Nam. Tuy nhiên, không một đặc điểm nào nêu ở trên có ý nghĩa khẳng định.

Bảng 6.3: Các triệu chứng giúp chẩn đoán cơn hoảng sợ

- Hồi hộp, tim đập thình thịch hoặc nhịp nhanh
- Vã mồ hôi
- Run hoặc lắc lư
- Cảm giác thở hụt hơi hoặc ngạt thở
- Cảm giác bị nghẹn
- Đau ngực hoặc khó chịu
- Buồn nôn hoặc khó chịu trong bụng
- Cảm giác chóng mặt, không thăng bằng hoặc choáng váng
- Cảm giác sự vật trở nên không thật hoặc mất nhận cách
- Sợ mất kiểm chế bản thân hoặc sợ bị điên
- Sợ chết
- Tê
- Cảm giác lạnh hoặc nóng bừng

Trừ khi chẩn đoán dựa trên triệu chứng lâm sàng đã rõ ràng còn phần lớn các bệnh nhân cần có chẩn đoán hình ảnh và điện não đồ. Điện não đặc biệt hữu ích nếu như bệnh nhân có vẻ bất tỉnh và không trả lời những câu hỏi trong khi ghi điện não. Điện não làm ngay trước hoặc sau cơn cũng giúp phân biệt rối loạn tâm thần với cơn động kinh. Nồng độ prolactin tăng sau 15-30 phút đối với cơn động kinh cục bộ phức tạp hoặc cơn động kinh co giật nhưng không tăng sau các cơn không phải động kinh. Điều quan trọng cần phải nhớ là bệnh nhân có thể có bệnh tâm thần đồng thời với cơn động kinh. Chính vì vậy, hình ảnh phóng lực kịch phát kiểu động kinh trên điện não giữa các cơn cũng không loại trừ được khả năng của rối loạn tâm thần.

Có rất ít nghiên cứu về việc chữa trị những cơn tâm thần này. Xu hướng của chúng tôi là giải thích thẳng thắn về chẩn đoán cho bệnh nhân, nhấn mạnh ở 3 điểm:

- Các triệu chứng tâm thần hay xảy ra trong cộng đồng và những cơn co giật tâm thần cũng hay gặp.

- Các cơn này có tiên lượng khả quan.
- Không cần phải dùng các thuốc kháng động kinh.

Những cơn rối loạn tâm thần này được cải thiện một cách đáng kể sau khi bệnh nhân được giải thích như trên. Nếu như bệnh vẫn tiếp tục có triệu chứng thì nên chuyển bệnh nhân đến chuyên khoa tâm thần.

Các rối loạn vận động tâm thần

Theo một nghiên cứu quy mô lớn, có khoảng 4% các bệnh nhân có những động tác theo nhịp là do căn nguyên tâm thần. Một nửa số này có biểu hiện run, tuy nhiên cũng có thể gặp rối loạn trương lực cơ, giật cơ và hội chứng Parkinson. Thường khó phân biệt những bệnh nhân này với các bệnh lý do nguyên nhân thực thể. Có thể chẩn đoán nguyên nhân tâm thần nếu các vận động này biến mất khi bệnh nhân không bị quan sát trực tiếp hoặc khi dùng giả dược (liệu pháp placebo). Các triệu chứng thay đổi theo thời gian hoặc khi bệnh nhân không để ý cũng có thể nổi lên căn nguyên tâm thần. Cuối cùng, sự có mặt của nhiều yếu tố thực thể hoặc tiền sử có bệnh tâm thần cũng bao hàm nguyên nhân tâm thần (xem thêm bảng 6.4).

Bảng 6.4. So sánh cơn động kinh với các cơn tâm thần

Đặc điểm	Động kinh	Tâm thần
Tuổi xuất hiện	Mọi lứa tuổi, hay gặp hơn ở trẻ em và thanh thiếu niên	Mọi lứa tuổi, thường gặp nhất từ 15 đến 35 tuổi
Giới	Nam và nữ tương đương	Hay gặp ở nữ hơn. Tỷ lệ 3:1
Tiền sử tâm thần	Hiếm khi có	Hay gặp, thường là tiền sử bị lạm dụng tình dục
Vận động	Trong cơn co giật toàn thể: Các động tác xảy ra đồng bộ ở cả hai bên	Đập phá, vật vã, các động tác không đồng bộ, đầu hết quay sang bên này lại sang bên kia, uốn éo móng
Ngôn ngữ	Kêu khi bắt đầu	Khóc lóc, kêu, la hét
Đái dầm	Hay xảy ra	Hiếm gặp, đặc biệt ở những bệnh nhân châu Á
Thời gian	Thường ít hơn 2-3 phút	Thường lâu hơn 2-3 phút
Chấn thương	Cắn vào lưỡi (bên cạnh lưỡi)	Hiếm (chủ yếu ở đầu lưỡi)
Quên	Thường gặp Mất ý thức trong cơn	Khác nhau Đôi khi vẫn tinh táo trong cơn
Các yếu tố kích thích cơn	Không	Thường có

RỐI LOẠN GIÁC NGỦ

Có thể nhầm tình trạng mất ngủ và các rối loạn thần kinh của giấc ngủ với động kinh do bản chất kịch phát của chúng.

Cơn ngủ rũ,ảo giác đơn độc khi ngủ, chứng liệt khi ngủ và chứng mất trương lực.

Cơn ngủ rũ là một rối loạn phức tạp gồm các hiện tượng khác nhau của giấc ngủ phối hợp với giấc ngủ động mắt nhanh (REM) xảy ra khi bệnh nhân tỉnh táo. Đây là một bệnh lý hiếm gặp bao gồm từ chứng lâm sàng:

- *Ngủ ngày quá mức* là tiêu chuẩn cần thiết cho chẩn đoán cơn ngủ rũ. Bệnh nhân buồn ngủ không thể cưỡng nổi và cuối cùng dẫn đến cơn ngủ, có thể ngủ trong khi nói chuyện, lái xe hoặc trong khi đang đi.
- *Chứng mất trương lực* có thể bị nhầm với động kinh. Bệnh nhân bất thình lình mất trương lực cơ nhưng vẫn tỉnh táo. Hiện tượng này có thể gây ngã và liệt, nhưng thường chỉ gây sụn gối và nón lúu lưỡi. Các cơn này điển hình xảy ra khi có xúc động mạnh, như cười, giận dữ, sợ hãi, ngạc nhiên hay kích thích.
- *Liệt khi ngủ* là mất khả năng vận động hoặc phát âm khi thức giấc hoặc khi đi vào giấc ngủ. Cơn điển hình thường không kéo dài quá 10 phút nhưng có thể làm cho bệnh nhân rất hoảng sợ. Các cơn này đôi khi chấm dứt khi có ai đó chạm vào người của bệnh nhân.
- *Ảo giác khi ngủ hoặc sau giấc ngủ* xảy ra khi bệnh nhân đi vào giấc ngủ hoặc khi thức giấc. Nội dung của ảo giác có thể đơn giản (hình ảnh về một khuôn mặt) hoặc phức tạp (một cảnh tượng xảy ra trong phòng). Thường gặp ảo thị nhưng cũng có thể có ảo thính, ảo giác cảm giác bản thể, tiền đình hoặc ảo khứu. Bệnh nhân hoàn toàn nhận thức được toàn bộ các hiện tượng xảy ra.

Chỉ có 10-15% số bệnh nhân có tất cả các triệu chứng trên. Chẩn đoán cơn ngủ rũ dựa trên khai thác bệnh sử những triệu chứng này, trong đó cơn mất trương lực và ngủ ngày quá mức là thường gặp nhất. Trắc nghiệm giúp khẳng định chẩn đoán là ghi điện não giấc ngủ và trắc nghiệm về thời gian tiềm tàng các giai đoạn giấc ngủ cho thấy giảm thời gian tiềm tàng của giấc ngủ (dưới 10 phút) và giảm thời gian tiềm tàng của giai đoạn động mắt nhanh (dưới 20 phút). Chứng mất trương lực, ảo giác khi ngủ và liệt khi ngủ cũng có thể xảy ra trong trường hợp không có cơn rũ và có thể bị nhầm với động kinh. Nguyên nhân của bệnh lý này vẫn chưa được hiểu biết rõ, có thể là do di truyền.

Điều trị bằng thuốc và liệu pháp tập tính. Có thể rất có ích nếu bệnh nhân được giáo dục về bản chất lành tính của các triệu chứng này và tránh các hoạt động có thể gây nguy hiểm (như lái xe hoặc vận hành các loại máy móc nặng trong khi buồn ngủ). Tạo ra các thời gian nghỉ trong ngày có thể làm giảm bớt các cơn buồn ngủ. Điều trị buồn ngủ ban ngày bằng các thuốc kích thích như methylphenidat, pemolin, dextroamphetamine và modafinil. Chứng mất trương lực thường đáp ứng tốt với các thuốc chống trầm cảm ba vòng (imipramin, protryptylin), các thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (fluoxetin), hoặc clomipramin.

Rối loạn hành vi trong giai đoạn động mắt nhanh (REM)

Rối loạn hành vi trong giai đoạn ngủ động mắt nhanh đặc trưng bằng những đợt kích động tái phát, đôi khi là những động tác rất mạnh xảy ra trong giai đoạn ngủ động mắt nhanh của mắt. Ở người bình thường, trong giai đoạn giấc ngủ REM sẽ mất trương lực cơ hoàn toàn, còn các bệnh nhân này lại bị giảm ức chế các hoạt động của cơ trong giai đoạn này. Do đó, các cơn này sẽ thể hiện các hoạt động như trong giấc mơ. Định khu của rối loạn này là màng cầu não - vùng gây mất trương lực cơ trong giai đoạn giấc ngủ REM. Triệu chứng rất đa dạng từ cười, la hét đến đấm đá, nhảy và chạy khỏi giường, do vậy hay gây chấn thương cho bản thân bệnh nhân và người ngủ cùng giường. Bệnh nhân thường mô tả lại được giấc mơ của họ trong giấc ngủ REM và khi xảy ra những cơn động này. Việc nhớ lại giấc mơ rất có giá trị để phân biệt loại rối loạn này với cơn động kinh. Nếu triệu chứng còn chưa rõ, chẩn đoán xác định sẽ dựa trên việc quan sát các cơn động không điển hình và hình ảnh tăng hoạt động trương lực bất thường trên điện cơ trong giấc ngủ động mắt nhanh. Rối loạn này xảy ra chủ yếu ở nam giới trên 60 tuổi. Khoảng một nửa bệnh nhân có bệnh lý thần kinh, nhất là bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ hoặc teo da hệ thống. Điều trị bằng clonazepam có tác dụng tốt đối với 80-90% trường hợp. Thuốc không chữa hết hoàn toàn các hoạt động trong giai đoạn REM nhưng giúp hạn chế các cơn động dữ dội đặc trưng của rối loạn này. Nên khuyên bệnh nhân thận trọng để hạn chế tối đa chấn thương khi hiện tượng này xảy ra.

Các rối loạn lúc chưa tỉnh giấc hoàn toàn - giai đoạn không có động mắt nhanh (non-REM), mất ngủ tinh giác, chứng hoảng sợ ban đêm.

Tình trạng thức giấc ban đêm có thể xảy ra trong giấc ngủ giai đoạn không có động mắt nhanh (diễn hình là giai đoạn 3 và 4), khoảng 1 đến 2 giờ sau khi ngủ. Triệu chứng khác nhau từ những biểu hiện bình thường như nói lảm bẩm hoặc nhai cho đến hiện tượng mộng du và các cơn hoảng sợ ban đêm (*parvor nocturnus*). Bệnh nhân thường có biểu hiện rất sợ hãi và kích động

như thể họ không nhận ra các thành viên trong gia đình. Đây là giai đoạn trung gian giữa thức và ngủ nên họ có thể trả lời nhưng không bình thường. Bệnh nhân thường hay quên, tuy nhiên một số người ghi nhận lại được những hình ảnh giống như một giấc mơ ngắn. Tình trạng này rất phổ biến ở trẻ em lứa tuổi từ 6 đến 12 tuổi nhưng có thể tồn tại đến tận tuổi trưởng thành. Tình trạng thức giấc vào ban đêm là biểu hiện bình thường ở trẻ em và không cần phải điều trị. Tuy nhiên, nếu như xảy ra thường xuyên, có thể dùng benzodiazepin trong một thời gian ngắn.

Loạn trương lực kịch phát ban đêm

Loạn trương lực kịch phát ban đêm là một tình trạng bệnh lý chưa rõ nguyên nhân biểu hiện bằng những đợt loạn trương lực hoặc loạn động tái phát trong hoặc ngay sau khi thức khỏi giấc ngủ non - REM, hoặc hiếm hơn ở giai đoạn tĩnh giấc. Các cơn điển hình không kéo dài quá 1 phút nhưng ở một số trường hợp lại kéo dài hơn nhiều (có thể tới 1 giờ) và thường xảy ra vài lần trong đêm. Các động tác thường mạnh và có thể gây ra chấn thương cho bệnh nhân hoặc người ngủ cùng giường. Bệnh nhân không thể kể lại được hiện tượng này sau khi thức. Tình trạng này gặp cả ở trẻ em và người lớn, xảy ra riêng lẻ hoặc có tính chất di truyền, và thường kéo dài. Loạn trương lực kịch phát ban đêm có thể không phân biệt được với động kinh thái dương mặc dù các rối loạn này không đi kèm với các hoạt động kiểu động kinh hay các biểu hiện bất thường khác trên điện não. Người ta cho rằng loại này có thể có nguồn gốc động kinh vì trên thực tế thuốc carbamazepin có tác dụng tốt đối với nhiều trường hợp.

Ác mộng

Ác mộng là những giấc mơ sợ hãi làm cho bệnh nhân thức dậy khi đang ngủ và có thể kèm theo kích động. Không giống như hiện tượng hoảng sợ ban đêm của giấc ngủ giai đoạn không động mắt, các cơn ác mộng thường không có biểu hiện quấy đạp tay chân như mộng du. Tuy nhiên, sợ hãi xuất hiện bất thình lình và sau đó là lú lẫn có thể nhầm với cơn động kinh ban đêm nếu như bệnh nhân không nhớ lại được giấc mơ.

Các rối loạn chuyển tiếp giữa ngủ và thức

Các động tác thành nhịp như gật đầu ban đêm, lắc người và xoay đầu là những biểu hiện điển hình ở trẻ nhỏ khi chúng đang cố đi vào giấc ngủ. Cũng có thể gặp các dấu hiệu này lúc ngủ sâu và khi tỉnh táo. Trường hợp này hay gặp ở trẻ em bị rối loạn khả năng học tập, thường sẽ hết khi trẻ 5 tuổi nhưng có thể tồn tại đến tận tuổi trưởng thành. Điều trị dựa trên giữ gìn vệ sinh giấc ngủ tránh cho gia đình không bị đánh thức bởi các động tác này.

Giật mình khi ngủ

Phần lớn mọi người đều có động tác giật đột ngột khi ngủ (giật cơ lanh tính khi ngủ hoặc giật mình khi ngủ). Hiếm gặp hơn là giật cơ mạnh khi ngủ, xảy ra thường xuyên hoặc lặp đi lặp lại. Hiện tượng này có thể nhầm với động kinh giật cơ hoặc thậm chí với động kinh co giật nếu như không quan sát trực tiếp. Điều quan trọng là loại này chỉ xảy ra trong giấc ngủ, luôn luôn hoặc gần như lúc nào cũng ở giai đoạn chuyển tiếp giữa ngủ và thức giấc và hầu như không kèm với các biểu hiện khác.

Hiện tượng nghiến răng

Nghiến răng chủ yếu xảy ra trong giấc ngủ không động mắt nhưng cũng có thể xảy ra trong bất kỳ giai đoạn nào của giấc ngủ. Điểm hình của hiện tượng này là xảy ra đơn độc, không kèm theo các triệu chứng khác như vận động, ngôn ngữ hoặc tình trạng thức lú lẫn, đây là đặc điểm để phân biệt với các cơn động kinh. Nghiến răng có thể gặp khi bị ốm, mất ngủ, các sang chấn về tâm lý, dùng rượu và các thuốc khác. Không cần phải dùng thuốc điều trị mà chỉ cần làm cho người bệnh yên tâm về tính chất lành tính của tình trạng này là đủ. Nên tránh thiếu ngủ hoặc các thuốc gây ra hiện tượng này. Trong trường hợp cần thiết có thể sử dụng thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc benzodiazepin.

CÁC RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG KỊCH PHÁT

Loạn động kịch phát

Năm 1981 Lugaresi và Cirignota đã mô tả một nhóm bệnh nhân có những đợt co cứng hoặc rối loạn trương lực cơ ngắn và các động tác rất mạnh vào ban đêm. Tất cả các trường hợp này đều có điện não trong cơn và giữa cơn bình thường, đáp ứng tốt với carbamazepin. Các tác giả khác lần lượt mô tả nhóm bệnh có rối loạn kịch phát đặc trưng bằng những động tác trong một số trường hợp dễ nhầm với cơn động kinh. Năm 1995 Demirkiran và Jankovic đã đưa ra một hệ thống phân loại có sử dụng thuật ngữ loạn động cho những cử động bất thường và coi hoàn cảnh xảy ra loại vận động này là các yếu tố chính trong bảng phân loại.

- *Loạn động kịch phát khi ngủ (paroxysmal hypnogenic dyskinesia)*
Được mô tả ở trên dưới tên “Loạn trương lực kịch phát ban đêm”.
-
- *Loạn động kịch phát khi vận động (paroxysmal kinesigenic dyskinesia – PKND)* là những cơn múa vờn -múa giật ngắn, rối loạn trương lực hoặc hỗn hợp với nhau xảy ra khi thay đổi đột ngột các động tác, thay đổi tư thế hoặc thay đổi tốc độ của chuyển động. Đứng dậy từ ghế ngồi

hoặc khi ra khỏi xe ô tô là những yếu tố kích thích thường hay gặp. Bệnh nhân vẫn tỉnh táo, một số người có thể có những tiền triệu hoặc dấu hiệu báo trước, giữa các cơn bệnh nhân rất bình thường. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào bệnh sử, quay video các biểu hiện này rất có giá trị. Các thuốc carbamazepin hoặc phenytoin thường có hiệu quả cao.

- *Loạn động kịch phát khi không vận động (paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia)* gồm những cơn loạn trương lực nặng nề, tự phát trầm trọng, có thể bị kích thích bởi rượu, cafein và căng thẳng tâm thần. Loại cơn này kéo dài hơn thế loạn động kịch phát khi vận động, có thể kéo dài 2 phút đến vài giờ hoặc thậm chí tới 2 ngày. Các thuốc kháng động kinh có thể có tác dụng.
- *Loạn động kịch phát xảy ra khi gắng sức (paroxysmal exertion-induced dyskinesia)* là những đợt loạn trương lực ngắn xảy ra sau gắng sức vài phút chứ không xảy ra ngay từ đầu như thế loạn động kịch phát khi vận động. Điểm hình, phần cơ thể nào phải gắng sức nhất sẽ dễ bị rối loạn trương lực cơ. Những biểu hiện bất thường này hết dần khi ngừng vận động. Các thuốc kháng động kinh nói chung không có tác dụng, tuy nhiên acetazolamide lại có tác dụng trong một số trường hợp.

Những rối loạn này cũng bao gồm cả loạn trương lực đơn thuần cũng như loạn trương lực kèm theo múa giật hoặc múa vung. Cơ chế của loạn động kịch phát còn chưa rõ. Các xét nghiệm cần làm là chụp cộng hưởng từ (MRI), và điện não đồ nếu nghi ngờ động kinh.

Các động tác ở chi có tính chu kỳ khi ngủ (PLMS: Periodic Limb Movement of Sleep) và hội chứng chân không nghỉ (RLS: Restless Legs Syndrome)

Các động tác ở chi có tính chu kỳ và hội chứng chân không nghỉ là những tình trạng tương đối hay gặp. Đặc trưng của PLMS là co cơ thường xuyên, nhất là ở chân trong khi ngủ, tuy động tác ở tay cũng có thể đồng thời xảy ra. Biểu hiện là duỗi ngón chân, gấp cổ chân, gối và háng. Bệnh nhân thường than phiền phải thức giấc thường xuyên, mất ngủ hoặc là buồn ngủ ban ngày. Những động tác này thường thấy trong giai đoạn I và II của giấc ngủ và có xu hướng xảy ra ở thời gian đầu của giấc ngủ, thành từng đợt kéo dài từ vài phút đến vài giờ. PLMS thấy trong khoảng 90% trường hợp bệnh nhân có hội chứng chân không nghỉ. Cơ chế và nguyên nhân của PLMS còn chưa rõ nhưng những nghiên cứu gần đây cho rằng có thể liên quan đến sự hoạt hoá của cấu tạo lưỡi. Thiếu máu, tăng ure máu và sử dụng các thuốc chống trầm cảm ba vòng, kháng tiết dopamin có thể gây ra PLMS thứ phát. Do đó cần tiến hành các xét

nghiệm sàng lọc loại trừ bệnh thiếu máu và các chuyển hóa bất thường. Điều trị PLMS phụ thuộc vào mức độ rối loạn của giấc ngủ. Bệnh nhân không có triệu chứng sẽ không cần phải điều trị. Các thuốc tiệt dopamin, benzodiazepin và opiat thường có tác dụng trong rối loạn này.

Đặc điểm của hội chứng chân không nghỉ (RLS) là cảm giác ngứa, kiến bò hoặc nóng ở hai chân xảy ra khi bệnh nhân nghỉ ngơi, nhất là trước khi ngủ. Vận động hai chân sẽ làm hết cảm giác này. Những hoạt động này có thể tự kìm chế được nhưng người bệnh rất muốn vận động lại chân. Nhiều người phải đi lại để làm hết cảm giác khó chịu này. Hậu quả là bệnh nhân thường bị ngủ muộn và dẫn đến mất ngủ, buồn ngủ ban ngày. Trái lại với những động tác ở chi có chu kỳ thường xảy ra trong giấc ngủ, hội chứng này xảy ra khi bệnh nhân tỉnh táo hoặc buồn ngủ. Nhiều bệnh nhân bị hội chứng này cũng có biểu hiện PLMS trong khi ngủ. Tăng ure máu và thiếu máu thiếu sắt là những nguyên nhân quan trọng của hội chứng chân không nghỉ. Một số bệnh lý hay phối hợp với hội chứng này là có thai, bệnh dây thần kinh ngoại vi và dùng một số thuốc (thuốc an thần, caffein). Điều trị giống như với PLMS.

Múa vờn - múa giật và múa vung

Múa giật, múa vờn và múa vung được coi như là một trong những các rối loạn vận động. Múa giật là những động tác tự động, giật không thành nhịp, không biết trước, xảy ra ngắn, xuất hiện như đi từ bộ phận này sang bộ phận khác của cơ thể. Múa giật được thấy điển hình trong bệnh Huntington và múa giật của Sydenham (sau nhiễm liên cầu). Tuy nhiên, có nhiều nguyên nhân khác như bệnh hồng cầu gai - thần kinh, bệnh Wilson và nhồi máu não vùng hạch nền (basal ganglia).

Múa vung là các động tác vung mạnh hơn ở chi hoặc một phần cơ thể, thường ở gốc chi nhiều hơn. Múa vung hay gặp nhất trong trường hợp tổn thương vùng hạch nền đối bên và các nhau dưới đối thị (subthalamic nucleus). Nguyên nhân phổ biến nhất là nhồi máu não.

Múa vờn là các động tác vặn và uốn lượn liên tục. Thường đi kèm với múa giật là múa vờn, hay gọi chung là múa vờn-múa giật (choreathetosis). Hay gặp ở các bệnh nhân bị bại não do tổn thương các hạch nền và đối thị trong thời kỳ chu sinh và trong nhiều tình trạng bệnh lý khác.

Loạn trương lực

Loạn trương lực có thể giống động kinh khi các động tác tự động xảy ra thành từng đợt hoặc kịch phát và không liên tục. Loạn trương lực biểu hiện bằng co cơ kéo dài gây ra tư thế xoắn vặn của một bộ phận đặc biệt cơ thể.

Người ta cho rằng loạn trương lực là hậu quả của sự rối loạn các vòng ức chế giữa các neuron ở thân não và tuỷ sống, cũng như do sự thay đổi kiểm soát của đối thị đối với vỏ não trong việc tạo chương trình và thực hiện vận động. Cơ chế có lẽ do sự tích hợp các đường cảm giác đi vào bị suy giảm. Do vậy, ở bệnh nhân bị loạn trương lực vùng cổ, có thể làm hết các triệu chứng nhất thời bằng những tiều xảo về cảm giác như chạm nhẹ vào mặt họ. Hiện tượng này được coi như là động tác đối vận (geste antazoniste). Rối loạn trương lực cục bộ có thể điều trị bằng tiêm độc tố Clostridium botulinum. Rối loạn trương lực toàn thân khó kiểm soát hơn nhiều. Các thuốc kháng tiết cholin và tetrabenazine có thể làm giảm bớt một phần triệu chứng.

Tic

Tic là những động tác (tic vận động) hoặc là những âm thanh (tic lời nói) xảy ra từng lúc, nhanh, đột ngột và ngắn. Tic có thể mang tính chất định hình và lặp đi lặp lại. Tic thường xảy ra đột ngột và ngắn (tic giật) nhưng cũng có thể chậm và kéo dài (tic rối loạn trương lực). Các rối loạn tic, đặc biệt là tic rối loạn trương lực, thường có cảm giác báo trước và cảm giác này sẽ mất đi khi tic xảy ra. Không giống như các trường hợp loạn động, tăng động khác, người bệnh tic có thể chủ động nén bệnh tạm thời, vì vậy một số tác giả cho rằng các biểu hiện này là do bệnh nhân tạo ra, mặc dù bản thân bệnh nhân rất khó cưỡng lại được.

Hội chứng Tourette và các rối loạn liên quan là nguyên nhân thường gặp của tic. Chẩn đoán hội chứng Tourette cần phải có đủ các đặc điểm sau: Xảy ra trước 21 tuổi, gồm nhiều loại tic vận động, một hoặc nhiều tic ngôn ngữ, diễn biến thay đổi và biểu hiện tic kéo dài trên 1 năm. Tic kéo dài dưới 1 năm được gọi là rối loạn tic thoáng qua. Tic vận động mạn tính hoặc tic ngôn ngữ mạn tính cũng có tiêu chuẩn như hội chứng Tourette nhưng bệnh nhân sẽ chỉ có tic vận động hoặc tic lời nói. Hội chứng Tourette có tính chất di truyền theo nhiễm sắc thể trội với nhiều biểu hiện khác nhau. Phác đồ điều trị có tác dụng nhất là sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể dopamin nhưng thuốc này có nguy cơ gây ra loạn động muộn; Tác dụng này ít hơn ở khi dùng những thuốc như olanzapine và risperidon (an thần kinh không đặc hiệu). Các thuốc clonazepam, guanfacin và clonidine cũng có thể có hiệu quả.

Tic và các rối loạn tic có thể phân biệt được với động kinh nhờ sự thay đổi khác nhau của các động tác, sự thôi thúc gây ra tic và khả năng tự kiểm chế của bệnh nhân.

Các động tác định hình

Các động tác định hình là những động tác không có mục đích, lặp đi lặp lại giống tic. Cũng như tic, các động tác định hình có thể chủ động làm mất và

giảm đi khi không để ý. Tuy nhiên, khác với tic, các động tác định hình không có nhu cầu thôi thúc phải làm các động tác hoặc giảm bớt sau khi các động tác đã xảy ra. Hiện tượng này thể hiện các hành vi tự kích thích đáp ứng với lo âu và căng thẳng trong tiềm thức. Những động tác định hình có thể xảy ra đơn độc hoặc là thứ phát sau chấn thương, dùng thuốc hoặc do nhiễm độc chuyển hóa. Các động tác này có thể gặp ở trẻ em bình thường nhưng hay gặp hơn ở những trẻ bị bệnh tâm thần phân liệt, chậm phát triển tâm thần hoặc tự kỷ. Sinh bệnh học vẫn chưa biết rõ nhưng người ta cho rằng có thể do tăng vọt hoạt động hoạt động của hệ thống tiết dopamin. Khi cho chuột cống ăn các thuốc tiết dopamin cũng gây ra các biểu hiện giống như vậy. Tương tự, những người lạm dụng amphetamine mạn tính sẽ giảm sự tinh xảo của các động tác bình thường và dần dần sẽ tiến triển thành các động tác định hình. Điều trị các động tác này dựa vào tần số xuất hiện, mức độ trầm trọng và sự suy giảm chức năng. Phần lớn không cần điều trị và tốt nhất không cần để ý đến những động tác này. Hiện tượng này có xu hướng tự mất đi khi trẻ em lớn lên. Đối với những trường hợp dai dẳng hoặc trầm trọng, các kỹ năng nhầm thay đổi tập tính và điều trị nguyên nhân như rối loạn ám ảnh cưỡng bức có thể làm giảm bớt triệu chứng này. Khi có chỉ định, các thuốc an thần kinh có thể có tác dụng.

Co thắt nửa mặt

Co thắt nửa mặt là cử động co giãn một cách tự động, không đều của các cơ được chi phối bởi dây thần kinh sọ não số VII. Rối loạn này hầu hết xảy ra một bên, tuy có thể gặp cả hai bên trong các trường hợp nặng. Co thắt nửa mặt hay khởi đầu bằng co giật cơ vòng mi trong thời gian ngắn và theo năm tháng, lan ra các cơ vùng mặt dưới khác (cơ nhăn, cơ trán, cơ vòng môi, cơ bám da cổ, cơ gò má). Cơ chế của co thắt nửa mặt là do sự phóng lực bùng phát hoạt động của dây thần kinh mặt không chủ động kiểm soát được. Tuổi khởi phát phổ biến là tuổi trung niên, hiếm khi khởi hoản toàn. Có tác giả cho rằng co thắt nửa mặt do có mạch máu chèn ép vào chỗ xuất phát của dây thần kinh mặt ở thân não. Bằng chứng về chèn ép dây VII cùng bên được thấy trên 88-93% các phim chụp cộng hưởng từ và chụp mạch cộng hưởng từ. Vì phẫu thuật mạch máu để giải phóng chèn ép dây thần kinh có thể làm giảm hoặc hết triệu chứng ở 90% số bệnh nhân.

Chứng co thắt mi và hội chứng Meige

Chứng co thắt mi là rối loạn trương lực cơ khu trú biểu hiện bằng sự co thắt tự phát ở các cơ vòng mi gây ra nhấp cả hai mắt. Rối loạn này biểu hiện từ việc tăng tần số chớp mắt lành tính đến việc nhấp mi mắt kéo dài mà bệnh nhân không thể chống lại được và do đó có thể dẫn đến mù chức năng. Khởi

phát của chứng này từ từ và thường xảy ra ở tuổi trung niên. Nguyên nhân vẫn chưa rõ. Điều trị triệu chứng bằng cách tiêm độc tố Clostridium botulinum.

Hội chứng Meige hay rối loạn trương lực cơ đầu - cổ bao gồm chứng co thắt mi và co thắt các cơ vùng mặt dưới, hàm và cổ. Cả chứng co thắt mi lẫn hội chứng Meige đều gây ra co cơ mặt cả hai bên. Phân lớn các trường hợp không rõ nguyên nhân. Tuy nhiên, các triệu chứng này có thể thấy khi sử dụng thuốc an thần kinh lâu dài. Phương pháp điều trị hiệu quả nhất là tiêm độc tố botulinum.

Co thắt cơ và chuột rút

Mặc dù chuột rút và co thắt cơ gặp trong nhiều bệnh lý thần kinh, đây là những triệu chứng chính trong hội chứng cứng người và hội chứng Isaac. Hội chứng cứng người biểu hiện bằng cứng cơ đột ngột và chuột rút. Các cơ ở gốc chi và thân bị ảnh hưởng nhiều hơn, trầm trọng hơn khi bệnh nhân bị xú động, bị kích thích bản thể hoặc thính giác. Chứng co thắt do giật mình cũng thường gặp và có thể nhầm với các cơn động kinh do kích thích gây ra. Tuy nhiên, những triệu chứng đau đớn và co thắt kéo dài do cứng cơ trong cơn co thắt lại không phải là đặc tính của động kinh. Hội chứng cứng người thường kèm theo sự có mặt của kháng thể kháng men khử carboxy của acid glutamic. Phân biệt các hội chứng này với loạn trương lực cục bộ và động kinh rất quan trọng. Điện cơ có thể có hữu ích: Thấy sự phóng điện liên tục của các đơn vị vận động bình thường với tần số thấp và bệnh nhân không có khả năng chủ động thư giãn. Thuốc benzodiazepin hoặc valproat có thể có tác dụng điều trị.

Những bệnh nhân có hội chứng Issac hay bị chuột rút và giật cơ cục bộ với biểu hiện như sóng lượn chậm ở chỗ cơ bị chuột rút và vùng da ở trên đó.

MIGRAIN VÀ ĐỘNG KINH

Cả migrain và động kinh đều có biểu hiện rối loạn chức năng thần kinh gồm những cơn đau đầu, các rối loạn của hệ thống tiêu hoá, thần kinh tự quản và tâm thần. Mỗi loại đều có phân loại quốc tế riêng. Sự khác nhau chính là ở chỗ động kinh có một xét nghiệm hỗ trợ (diện não đồ) trong khi đó chẩn đoán migrain vẫn chỉ giới hạn chủ yếu trên lâm sàng. Những số liệu trên thực nghiệm gần đây có sử dụng phương pháp PET đã thấy trong cơn migrain, các neuron vỏ não có bị đè ép.

Hiệp hội Đầu đau quốc tế chia đau đầu làm 2 nhóm lớn: Các bệnh lý đau đầu tiên phát và đau đầu thứ phát. Đau đầu thứ phát là đau đầu có nguyên nhân như tai biến mạch máu não hoặc các tổn thương choán chẽ. Ngược lại đau đầu nguyên phát không có nguyên nhân rõ ràng. Các cơn migrain có thể chia ra làm 5 giai đoạn:

- *Giai đoạn trước đau đầu*: Xuất hiện vài giờ hoặc vài ngày trước khi đau đầu. Bao gồm những thay đổi về hành vi tác phong, tâm trạng, ngôn ngữ và nhận thức.
- *Triệu chứng báo trước (aura)*: Aura xảy ra trong vòng 1 giờ trước khi đau đầu, thường gặp nhất là triệu chứng về cảm giác hoặc thị giác. Các aura phổ biến là hiện tượng loé sáng, ám điểm trung tâm, nhấp nháy và tê chí.
- *Đau đầu*: Hay gặp đau đầu một bên, điển hình là đau đầu có cảm giác mạnh đột ngột. Đau đầu thường tăng lên khi hoạt động thể lực, kèm theo là buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng và tiếng động.
- *Hết đau đầu*.
- *Giai đoạn sau đau đầu*: Sau khi hết đau đầu, cơn migraine sẽ kết thúc hoàn toàn với giai đoạn sau đau đầu hay là giai đoạn dư âm.

Khoảng 35% các cơn đau đầu migraine có aura. Loại này được gọi là migraine cổ điển. Migraine không có aura gọi là migraine thông thường. Tuy nhiên, các dạng của migraine có thể biểu hiện rất khác nhau và thậm chí còn giống như động kinh.

Migraine hệ thống nên bắt đầu bằng các triệu chứng thị giác, thường là mất thị trường kiểu bán manh, sau đó nhanh chóng trở thành mù toàn bộ hai mắt và kéo dài không quá 1 giờ. Tiếp theo, bệnh nhân có ít nhất có một trong các triệu chứng sau: Rung giật nhăn cầu, chóng mặt, ù tai, nhìn đôi, buồn nôn, nôn, nói ngọng, tê cả hai bên người hoặc thay đổi ý thức. Sau đó, bệnh nhân đau đầu dữ dội vùng chẩm kéo dài từ 1 đến 3 ngày.

Đặc trưng của migraine có lú lẫn là aura, theo sau là đau đầu và lú lẫn. Lú lẫn có thể xảy ra trước hoặc sau giai đoạn đau đầu. Việc thay đổi ý thức hoàn toàn có thể dẫn tới tình trạng sững sờ của migraine mà kéo dài từ vài giờ đến vài ngày. Tiền sử có đau đầu migraine kèm với aura điển hình sẽ hỗ trợ cho chẩn đoán migraine lú lẫn nhưng cần phải tiến hành các thăm khám để tìm các nguyên nhân khác của tình trạng lú lẫn này.

Các triệu chứng báo trước (aura) khi không kèm theo với đau đầu (migraine phân ly) có thể rất khó chẩn đoán và đây là một chẩn đoán loại trừ. Thường những bệnh nhân này có tiền sử đau đầu migraine nhưng sau này có các cơn aura nhưng không có đau đầu.

Ở trẻ em, có nhiều biến thể của migraine không có đau đầu. Liệt nửa người luân phiên ở trẻ em điển hình thường khởi phát vào lúc 1 đến 18 tháng tuổi. Các cơn bắt đầu bằng những cử động bất thường của mắt và khóc, sau đó là loạn trương lực tư thế ở một bên cơ thể, theo sau là yếu cùng bên đó. Các

cơn thường kéo dài từ vài phút đến vài ngày. Điện não đồ bình thường. Trong cơn chóng mặt kịch phát lành tính, trẻ nhỏ thường có những đợt, kéo dài chỉ vài phút làm cho trẻ đứng không vững và phải cố níu lấy những vật ở gần để lấy lại thăng bằng. Những trẻ này về sau hay có biểu hiện của migrain ở tuổi thanh niên. Nôn chu kỳ cũng là một thể khác của migrain đặc trưng là những đợt nôn dữ dội dẫn đến hiện tượng mất nước.

Cần phải nhớ là đau đầu và động kinh có thể xảy ra cùng lúc. Migrain có thể gây nên động kinh hoặc là động kinh có thể khởi phát migrain. Động kinh và đau đầu thường phối hợp trong một số hội chứng như động kinh thuỷ châm lành tính ở trẻ em với các đợt kịch phát vùng châm.

Trong khi vai trò của điện não trong chẩn đoán động kinh đã được khẳng định, giá trị của điện não đồ trong chẩn đoán migrain vẫn còn không rõ ràng. Trong cơn đau đầu migrain điện não thường bình thường. Hơn nữa chưa có nghiên cứu nào chứng tỏ rằng điện não cải thiện được độ chính xác trong chẩn đoán đau đầu. Tuy nhiên, điện não có thể giúp phân biệt giữa aura của migrain và aura của động kinh. Khi phân biệt giữa migrain không có aura và động kinh thì bệnh sử là yếu tố quan trọng nhất. Nhìn chung, các cơn của migrain xuất hiện từ từ hơn và kéo dài hơn so với động kinh. Buồn nôn và nôn là những triệu chứng hay đi kèm với migrain. Tình trạng lú lẫn và chứng ngủ lịm kéo dài sau cơn hay gặp hơn trong động kinh.

Điều trị migrain cần bắt đầu bằng việc xác định và loại bỏ các yếu tố kích thích. Nhiều phụ nữ đã giảm bớt được cơn đau đầu sau khi ngừng thuốc ngừa thai hoặc chuyển sang dùng thuốc khác với hàm lượng progesteron thấp hơn. Đau đầu nhẹ có thể đáp ứng tốt với các thuốc chống viêm giảm đau không steroid như ibuprofen hoặc naproxen. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân lại cần cắt cơn bằng các thuốc có chứa ergot hoặc triptan. Những bệnh nhân có cơn migrain xảy ra thường xuyên nên điều trị dự phòng. Các thuốc hàng đầu là chẹn beta giao cảm hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng. Những thuốc khác như kháng động kinh, chẹn kênh calci và ức chế tái hấp thu chọn lọc cũng có tác dụng tốt.

CÁC BỆNH LÝ THẦN KINH KHÁC

Xơ cứng rải rác

Sơ cứng rải rác thường gặp ở người trẻ tuổi và có thể gây ra nhiều triệu chứng kịch phát khác nhau. Đặc trưng của bệnh là các thiếu sót thần kinh khu trú cấp tính của hệ thần kinh trung ương xuất hiện thay đổi cả về thời gian lẫn không gian, có thể tự khỏi hoặc thuyên giảm một phần. Triệu chứng hay gặp nhất là mờ mắt, giảm thị lực, nhìn đôi, chóng mặt và mất thăng

bằng, dị cảm kiểu dài băng, đau dây V, rối loạn cơ tròn và bất lực. Mặc dù xơ cứng rải rác điển hình có triệu chứng kéo dài từ vài ngày đến vài tuần, những triệu chứng ngắn và tái phát cũng có thể xuất hiện khi có các yếu tố kích thích như là tăng nhiệt độ. Một số dấu hiệu như đau dây V có thể đáp ứng với thuốc kháng động kinh. Tỷ lệ mới mắc của xơ cứng rải rác ở châu Á thấp, khoảng 5/100.000 dân.

Các hoang tưởng bản thể

Hoang tưởng cảm giác bản thể biểu hiện dưới dạng xúc giác và những cảm giác bên trong cơ thể bao gồm cảm giác đau cơ, dây chằng, khớp xương sâu bên trong cơ thể. Loại hoang tưởng này còn gồm cả những triệu chứng ít khu trú như buồn nôn, đói, khát, cảm giác nội tạng và hứng thú sinh dục. Ảo giác sinh dục có thể xảy ra trong hoặc sau gây mê, nhất là với các thuốc gây mê mới như midazolam và propofol. Hoang tưởng nội tạng có thể phối hợp với những rối loạn không phải do động kinh như hội chứng đau đồi thị, xơ cứng rải rác và các trạng thái tâm thần. Những hoang tưởng cảm giác bản thể này là một khó khăn lớn trong chẩn đoán xác định một khách quan.

Hoang tưởng xúc giác hay gặp trong những tình trạng cai như sảng run và ngộ độc amphetamine, cocaine, chloral hydrat hoặc atropin. Những tình trạng do thuốc gây ra này có thể có cảm giác kiến bò ở dưới da. Các tổn thương ở vùng đỉnh hoặc đồi thị cũng có thể gây ra cảm giác kiến bò một bên giống như vậy.

Hoang tưởng thị giác

Hoang tưởng thị giác có thể xảy ra do các tổn thương hoặc kích thích gây ảnh hưởng đến một phần của hệ thống thị giác từ vũng mạc đến thuỷ chẩm, các vùng liên quan với thị giác thuộc vùng thái dương hoặc vùng viền (limbic). Những hoang tưởng thị giác đơn giản bao gồm các điểm sáng, màu hoặc biến dạng đồ vật và ám điểm dương (như các sóng nhiệt bao xung quanh một hố đen). Cảm giác lóe sáng hay cảm giác như tia lửa là những ảo thị đơn giản phổ biến nhất. Những hoang tưởng thị giác này thường bắt nguồn từ rối loạn chức năng của đường thị giác từ mắt cho đến vỏ não thị giác. Ít gặp hơn là do các tổn thương kích thích của vỏ não phối hợp thị giác hay thuỷ thái dương giữa.

Hoang tưởng thị giác phức tạp hoặc hình thành, ví dụ như thấy hình ảnh một đứa trẻ, thường do tổn thương của vỏ não phối hợp thị giác ở thuỷ thái dương, chẩm hoặc đỉnh. Tuy nhiên, những tổn thương ở bất cứ phần nào của đường thị giác cũng có thể gây ra hoang tưởng thị giác phức tạp. Ví dụ những người mù hoặc mù một phần có thể có hoang tưởng thị giác phức tạp như hội chứng Charles Bonnet. So với hoang tưởng không phải động kinh, các hoang

tưởng thị giác trong cơn động kinh thường ngắn, ít hơn 2 phút và hay đi kèm với các kiểu rối loạn cảm giác khác. Tuy nhiên, hoang tưởng thị giác đa dạng cũng có thể gặp trong các bệnh hệ thống, khi dùng các thuốc gây ảo giác hoặc cai rượu. Các bệnh nhân có hoang tưởng cuống não hay thấy màu sắc sắc sảo (ví dụ hoang tưởng thị giác về con vẹt nhiều màu sắc) và có các hành vi giống như trong mơ thường do nhồi máu não vùng mỏ của thân não (hội chứng đỉnh thân nền – Top-of-the basilar syndrome). Sinh bệnh học của hoang tưởng thị giác cuống não còn chưa rõ, có thể là do phóng thích và thay đổi hoạt động đi lên của hệ tiết cholin hoặc hệ tiết serotonin. Hoang tưởng xảy ra vào ban đêm ở người già có suy giảm nhận thức (sundowning) và hoang tưởng khi ngủ trong cơn ngủ rũ có cơ chế bệnh sinh giống nhau.

Hoang tưởng thính giác

Hoang tưởng thính giác xảy ra do tổn thương bất cứ phần nào của hệ thống thính giác trung ương và ngoại biên. Các hoang tưởng thính giác bao gồm: tiếng chuông, tiếng lách cách, tiếng kêu vù vù hoặc vo ve cho đến có thể là giọng nói hoặc tiếng nhạc. Hoang tưởng thính giác phức tạp được tạo nên do kích thích của hệ viền hoặc vùng phôi hợp ở thùy thái dương. Hoang tưởng về âm nhạc hay xảy ra ở bán cầu không ưu thế. Tâm thần phân liệt là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra hoang tưởng thính giác hình thành và kéo dài trong lúc tỉnh táo. Dạng điển hình nhất là giọng nói chỉ trích hành động của bệnh nhân, tranh luận về bệnh nhân và nhắc lại những suy nghĩ của bệnh nhân. Hoang tưởng thính giác kiểu migraine thường là tiếng ồn kiểu huýt gió, tiếng ầm ầm hoặc gầm gừ. Hoang tưởng thính giác không phải động kinh thường kéo dài hơn loại do động kinh. Loại hoang tưởng này thường do các tổn thương phá huỷ của các đầu mút các dây thần kinh và nhân thính giác ở thân não hoặc các đường dẫn truyền. Hoang tưởng do động kinh phần lớn xuất hiện kịch phát như không có thật và không kéo dài quá 3 phút.

Rối loạn ngủi và hoang tưởng khứu giác

Rối loạn ngủi là sự thay đổi cảm nhận về khứu giác, thường do ảnh hưởng khu trú ở mũi họng như tiếp xúc với chất độc, kích thích vật lý hoặc do tác dụng của thuốc. Hiếm gặp hơn là tổn thương cấu trúc, chức năng của hành khứu hoặc hệ thống khứu giác trung ương gây ra rối loạn ngủi. Triệu chứng xảy ra thành từng đợt khi các phản ứng nhất định trong không khí tác động vào các cơ quan cảm thụ đã bị tổn thương. Do đó, sự tiếp nhận bất thường này xuất hiện không theo quy luật và hay tái phát.

Hoang tưởng khứu giác có thể xảy ra trong động kinh cũng như trong migraine, bệnh Alzheimer và các bệnh lý tâm thần. Thay đổi ý thức đi kèm hoặc xảy ra sau triệu chứng khứu giác thường gọi ý đến động kinh.

Các bệnh lý viêm nhiễm và nhiễm trùng

Viêm não do virus phổ biến nhất là do Herpes và virus Epstein-Barr, có thể gây ra các triệu chứng thần kinh khu trú. Hoang tưởng khứu giác và vị giác có thể thấy ở động kinh thứ phát sau viêm não. Tuy nhiên, những triệu chứng này cũng có thể do nhiễm trùng trực tiếp phá huỷ hoặc kích thích các neuron ở các vùng nhận cảm hay vùng phôi hợp nhận cảm khứu giác, vị giác hoặc các chức năng cảm giác khác. Nhiễm virus Epstein -Barr có thể gây ra biến dạng về hình ảnh cơ thể và ảo thị (hội chứng Alice ở xứ sở thần tiên). Khi điều trị bệnh nhân viêm não do virus bằng acyclovir, điều quan trọng cần phải nhớ là thuốc này có thể gây ra ảo giác và lú lẫn khi nồng độ thuốc cao hơn liều điều trị. Ở các nước đang phát triển, bệnh dại vẫn thường gặp và biểu hiện bằng các ảo giác kịch phát và ảo ảnh cũng như các triệu chứng về tình cảm và thần kinh tự quản. Viêm màng não và áp xe não cũng có thể có những triệu chứng tương tự.

Nhiều bệnh lý như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, Behcet và các rối loạn tự miễn khác có thể ảnh hưởng đến não và gây ra các rối loạn cảm giác kịch phát, rối loạn tình cảm và thần kinh tự quản.

CÁC RỐI LOẠN KỊCH PHÁT GIỐNG CƠN ĐỘNG KINH Ở NGƯỜI GIÀ

Chẩn đoán các rối loạn kịch phát giống cơn động kinh ở người già có những khó khăn riêng. Bệnh sử thường khó khai thác, mơ hồ hoặc không có giá trị. Người già hay có nhiều bệnh lý khác làm cho việc phân tích triệu chứng và chẩn đoán trở nên rất phức tạp. Cách tốt nhất để tiếp cận chẩn đoán là phải hiểu rõ về đặc tính chung của cơn động kinh và đưa ra được sự khác nhau với các triệu chứng hiện có trong từng trường hợp cụ thể.

Các cơn thoảng mất trí nhớ

Cơn thoảng mất trí nhớ là những đợt mất nhận thức hoặc mất toàn bộ trí nhớ trong một khoảng thời gian. Cần phải phân biệt với cơn động kinh và lúc này điện não đồ có thể hữu ích cho chẩn đoán. Các chẩn đoán phân biệt khác cần quan tâm là cơn quên toàn bộ thoáng qua (transient global amnesia – TGA) và cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischemic attacks – TIA) do tổn thương hệ tuần hoàn sống-nền. Cũng phải lưu ý đến các chẩn đoán có thể xảy ra như do uống rượu hoặc dùng thuốc. Não của người già thường kém chịu đựng với sự lạm dụng các chất và có thể gây ra những đợt mất trí nhớ.

Các cơn khuỵu (drop attacks)

Các cơn khuỵu thường biểu hiện bằng ngã khuỵu xuống sàn mà không biết trước. Bệnh nhân đứng dậy được ngay sau ngã và phủ nhận sự mất ý

thúc. Tình trạng lú lẫn có thể hoặc không xảy ra sau cơn. Các cơn này thường do thiếu năng tuần hoàn hệ sống-nên gây rối loạn thoảng qua hệ thống lưỡi hoạt hoá cũng như hệ vận động. Tuy nhiên, ít khi thiếu máu hệ sống-nên lại chỉ gây ra cơn khuỷu đơn độc mà không kèm với các triệu chứng khác do thiếu máu thần não hoặc tiểu não. Vì vậy người ta đã cho rằng đáp ứng gấp quá mức và các bất thường của bó tháp gây ra dấu hiệu này. Cần nhớ rằng cơn động kinh cục bộ thuỷ thái dương cũng có biểu hiện tương tự. Tuy nhiên, các phóng lực ở thuỷ thái dương trên điện não sẽ hỗ trợ cho chẩn đoán động kinh. Điện não bình thường và bệnh sử sẽ gợi ý về nguyên nhân thiếu máu não.

Cơn gục đầu (head-drops) không phải động kinh

Các cơn gục đầu không phải động kinh khởi đầu bằng gập cổ nhanh và tiếp theo là ngửa cổ. Biểu hiện điển hình của loại này là gật đầu liên tiếp.

Chóng mặt từng đợt

Chóng mặt hoặc rối loạn tiền đình có thể giống như động kinh. Hệ thống tiền đình có vai trò nhận cảm giác chuyển động và tạo ra các hoạt động điều chỉnh cần thiết để duy trì thăng bằng cơ thể, đầu và mắt trong không gian. Trong điều kiện chuyển động bình thường, nhận thức về chuyển động luôn được tạo ra do có sự phối hợp giữa các thông tin đến của thị giác, xúc giác, thính giác và tiền đình mà tất cả chỉ đều cùng một hướng, một tốc độ của chuyển động. Tuy nhiên, trong những tình huống có sai lệch về cảm giác (như đi trên thang máy không có cửa sổ) sẽ có thể tạo ra một cảm giác sai lầm về chuyển động. Khi cảm giác sai về chuyển động, triệu chứng đó gọi là chóng mặt. Cần phân biệt chóng mặt với lảo đảo hoặc choáng váng do gán ngắt, hạ huyết áp tư thế, tăng thông khí hoặc thất điểu.

Nguyên nhân của chóng mặt chia làm hai loại: Trung ương (do tổn thương thần não) và ngoại vi (do tổn thương tai trong hoặc dây thần kinh tiền đình) (bảng 6.5). Chóng mặt nguyên nhân trung ương phần lớn kèm theo các dấu hiệu khác của rối loạn chức năng thần não như nhìn đôi, yếu hoặc tê mặt, nói ngọng hoặc khó nuốt. Chóng mặt nguyên nhân ngoại vi luôn đi kèm với ù tai hoặc nghe kém nhưng không có các bất thường khác về thần kinh (bảng 6.6). Một số nguyên nhân thông thường của chóng mặt:

- **Viêm thần kinh tiền đình:** Gặp ở người trẻ tuổi, gây ra các cơn chóng mặt bất thường linh nhung không ù tai hoặc giảm thính lực. Đây là rối loạn lành tính và thường hết trong vòng vài ngày. Nguyên nhân được cho là nhiễm virus.
- **Bệnh Ménière** gồm bộ ba triệu chứng: Chóng mặt từng đợt, ù tai và giảm thính lực. Nguyên nhân do tăng nội dịch trong ống bán khuyên.

- **Chóng mặt tư thế lành tính:** Chóng mặt kịch phát và rung giật nhăn cầu ở những tư thế nhất định của đầu. Các test về thính lực bình thường. Chẩn đoán dựa vào những nghiệm pháp tư thế của đầu để kích thích các triệu chứng và rung giật nhăn cầu. Nguyên nhân là do vôi hoá, di lệch chỗ của các sỏi ốc tai và chuyển động tự do của sỏi ốc tai trong ống bán khuyên gây kích thích bắt thường các tế bào lông trong lòng các ống bán khuyên.

Vấn đề quan trọng phải nhớ là chóng mặt có thể gặp trong cơn động kinh. Tuy nhiên, chóng mặt hầu như không bao giờ là biểu hiện duy nhất của động kinh. Chóng mặt do động kinh luôn phối hợp với các triệu chứng khác. Những điểm gợi ý một cơn động kinh là tiền sử gia đình hoặc bản thân bị động kinh, các thiếu sót thần kinh, ảo thính phức tạp hoặc ảo thi.

Bảng 6.5: Các nguyên nhân thường gặp của chóng mặt

Trung ương	Ngoại biên
Tai biến vùng thân não hoặc cơn thiếu máu nấp thoáng qua	Viêm thần kinh tiền đình Chóng mặt tư thế lành tính
Xơ cứng rải rác	Bệnh Ménière
Ung thư	Chấn thương tại chỗ hoặc sau chấn thương
Bệnh rỗng hành não	Sinh lý (say xe)
Dị dạng kiểu Arnold-Chiari	Các thuốc / độc chất (thuốc kháng sinh, lợi tiểu, chống ung thư, kháng động kinh)
Migrain hệ sống-nền	
Chảy máu tiểu não.	U hoặc các khối choán chỗ ở hố sau (khối u dây thần kinh số VIII)

Rối loạn trí nhớ

Nội dung than phiền về sự kém trí nhớ của người bệnh là mấu chốt trong việc chẩn đoán bệnh loạn trí nhớ. Ví dụ, đơn thuần chỉ quên chìa khoá hoặc một thứ trong danh sách mua bán không thể nghĩ đến cơn động kinh. Mặt khác, nhằm lắn một giai đoạn dài hoặc quên hướng đi tới các chỗ quen thuộc lại có khả năng là động kinh. Chìa khoá để chẩn đoán động kinh là tính định hình: Các triệu chứng tái phát giống nhau về biểu hiện và thời gian. Điện não đồ có thể cung cấp bằng chứng hỗ trợ cho chẩn đoán động kinh. Bệnh nhân bị bệnh đẵng trí có thể có các triệu chứng có tính chu kỳ giống như các cơn động kinh. Những người này có từng đợt như nhìn chằm chằm vào một vật, động

tác tự động, tính khí bùng nổ, đi lang thang, lú lẫn và nhầm lẫn trí nhớ. Tất cả dấu hiệu này đều có thể gặp trong cơn động kinh. Chính vì vậy, càng sử dụng nhiều các nghiên cứu về điện não và hội chẩn thần kinh sẽ càng làm cho chẩn đoán chính xác hơn, điều trị thích hợp hơn và cải thiện được chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Bảng 6.6: So sánh giữa chóng mặt trung ương và ngoại biên

Dấu hiệu và triệu chứng	Chóng mặt trung ương	Chóng mặt ngoại biên
Rung giật nhăn cầu	Thường đánh dọc hoặc đánh vòng. Có thể thay đổi theo hướng nhìn. Tăng lên khi nhìn về phía tổn thương.	Phản lớn đánh ngang hoặc đôi khi đánh vòng. Không theo hướng nhìn và phối hợp
Thời gian tiềm tàng xuất hiện và thời gian kéo dài rung giật nhăn cầu	Không có thời gian tiềm tàng sau chuyển động của đầu. Dai dẳng và kéo dài trên 60 giây	Có thời gian tiềm tàng sau chuyển động đầu. Giảm dần và không quá 60 giây
Nghiệm pháp nhiệt	Có thể bình thường	Bất thường ở phía tổn thương
Dấu hiệu thần kinh so não hoặc thần não	Hay có	Không có
Giảm thính lực và ù tai		
Buồn nôn và nôn	Không có	Hay có
Chóng mặt	Thường không có	Thường có
Ngã	Thường nhẹ	Nặng, thường chóng mặt kiểu xoay tròn
Cố định thị giác hoặc nhầm mắt	Hay ngã về bên tổn thương Không thay đổi hoặc tăng triệu chứng.	Hay ngã về bên đối diện với rung giật nhăn cầu Giảm rung giật nhăn cầu và chóng mặt

Cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischemic attacks - TIA)

Các cơn thiếu máu não thoáng qua đôi khi là những thiếu sót xảy ra kịch phát có thể nhầm với động kinh. Thiếu máu ở não hoặc võng mạc gây ngừng

các hoạt động phóng lực của neuron và các triệu chứng âm tính như liệt nhẹ nửa người hoặc mất cảm giác nửa người. Ngược lại, động kinh và migrain hay gây ra các triệu chứng dương tính chứng tỏ có hoạt động hoặc tăng hoạt động phóng lực của neuron. Phóng lực động kinh và migrain có thể lan truyền và gây ra sự tiến triển của các triệu chứng dương tính theo thời gian như giảm thị trường hoặc lan truyền các rối loạn về cảm giác. Ngược lại, thiếu máu thoáng qua xảy ra trong thời gian rất ngắn. Các triệu chứng nói khó và thất ngôn có thể xảy ra ở cả ba trường hợp trên và khó xác định nguyên nhân. Trong khi nói khó và thất ngôn thường do thiếu máu thoáng qua hơn là động kinh thì động kinh gây thất ngôn cũng có thể xảy ra. Nhìn chung, thất ngôn trong động kinh tiến triển qua nhiều phút từ nói khó đến rối loạn trong việc dùng từ và cuối cùng là thất ngôn toàn bộ. Trong khi đó thất ngôn do thiếu máu thoáng qua xuất hiện đột ngột và hết nhanh hơn. Khi thăm khám những bệnh nhân có cơn thất ngôn, cần phải làm các thăm dò về mạch máu não và điện não đồ. Diễn biến của migrain và các cơn động kinh thường có tính chất mạn tính, bị đi bị lại, tái phát sau nhiều năm, còn thiếu máu thoáng qua hiếm khi xuất hiện lại quá 6 tháng. Trong thiếu máu thoáng qua nếu cơ chế bù trừ (tuần hoàn bằng hệ hoặc tái lưu thông các mạch máu bị tắc hẹp) không hiệu quả, bệnh nhân sẽ bị tai biến mạch máu não.

Mặc dù động kinh, migrain và thiếu máu não thoáng qua có thể bắt đầu ở bất cứ lứa tuổi nào nhưng động kinh và migrain hay gặp hơn ở tuổi trẻ còn bệnh lý tắc hẹp mạch máu não thường xảy ra ở người già. Migrain, động kinh và thiếu máu não thoáng qua đều có tiền sử gia đình. Bệnh nhân có migrain hoặc động kinh thường có thân nhân bị migrain hoặc động kinh. Ngược lại, bệnh nhân bị bệnh mạch máu não lại thường có tiền sử gia đình bị tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, đái tháo đường và những yếu tố nguy cơ khác của tai biến mạch não.

Các triệu chứng của thiếu máu thoáng qua rất khác nhau phụ thuộc vào mạch máu và khu vực tuồi máu của động mạch bị ảnh hưởng vì vậy cần tham khảo những tài liệu khác để biết rõ hơn về những triệu chứng của bệnh bị tai biến mạch não.

Quên toàn bộ thoáng qua (transient global amnesia - TGA)

Quên toàn bộ thoáng qua là hội chứng xảy ra chủ yếu ở người cao tuổi. Đặc trưng là quên thuận chiều và quên ngược chiều, có các câu hỏi lặp đi lặp lại và cơn kéo dài hàng giờ. Các cơn này thường bắt đầu đột ngột, bệnh nhân vẫn tỉnh táo, có thể làm được các hoạt động bình thường như lái xe, tính toán, chơi nhạc và thậm chí đọc cả bài diễn văn. Tuy nhiên, họ có vẻ như bị lú lẫn và lặp lại các câu hỏi rằng họ đang làm gì, đôi khi họ hỏi họ đang ở đâu. Trong

cơn, bệnh nhân bị mất trí nhớ về những sự kiện của những ngày, tuần, tháng vừa qua và thậm chí cả những năm đã qua. Sau cơn, hiện tượng quên ngược giảm bớt dần nhưng bệnh nhân không thể nhớ các sự kiện xảy ra trong cơn. Mặc dù cơn này thường chỉ xảy ra một lần trong đời và kéo dài tới 24 giờ nhưng nó cũng có thể tái phát. Nguyên nhân hiện tượng này vẫn chưa rõ nhưng người ta cho rằng do có thiếu máu hoặc có ức chế neuron ở cả hai bên thuỷ thai dương. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ sọ não đều bình thường. Điện não có thể thấy một vài sóng chậm ở thuỷ thai dương nhưng không có sóng nhọn hay biểu hiện phóng lực của động kinh.

Run và giật cơ

Run được định nghĩa là các động tác tự động thành nhịp hình sin, lặp đi lặp lại, thường xảy ra ở một hoặc nhiều chi nhưng đôi khi ở đầu (lắc lư), mặt, hàm hoặc thân. Run từng đợt có biểu hiện giống như cơn động kinh. Đặc điểm của run trong bệnh Parkinson gồm:

- Xảy ra ở bàn tay nhưng có thể xảy ra ở cả chân. Hàm và môi có thể run nhưng ít gấp hơn.
- Run ở bàn tay thường được mô tả như vê thuốc.
- Run thành nhịp tần số từ 3 đến 6 Hz.
- Run khi nghỉ và tăng lên khi lo lắng.
- Đỡ hoặc hết run khi hoạt động.

Tuy nhiên do run ghi trên điện não đồ có thể giống như hoạt động của động kinh, điện thế hoạt động của cơ trên bản ghi từ một điện cực của điện cơ sẽ khẳng định được chẩn đoán.

Giật cơ là những cử động nhanh, đột ngột, giật của một phần hoặc toàn bộ cơ thể. Chẩn đoán giật cơ thường khó, nhất là khi có kèm theo sự thay đổi về ý thức. Trong những trường hợp bệnh nhân bị suy gan và thận có thể bị giật cơ nhiều nơi. Biểu hiện giật cơ này không phải là động kinh mà do bệnh não do rối loạn chuyển hoá. Điện não đồ diễn hình thấy sóng 3 pha nhưng có thể cũng có nhọn sóng nhiều chỗ. Có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm lẫn vì cơn động kinh cũng không phải là hiếm gặp trong các bệnh não do rối loạn chuyển hoá. Những bệnh nhân này không phải là động kinh và đây là giật cơ thứ phát sau rối loạn chuyển hoá. Tuy vậy, bệnh nhân cũng thường được điều trị bằng thuốc kháng động kinh. Nên ngừng điều trị lại sau khi tình trạng bệnh nhân đã được ổn định.

Bệnh não và trạng thái động kinh không có co giật (non-convulsive status epilepticus - NCSE)

Giữa bệnh não và trạng thái động kinh không có co giật (NCSE) có nhiều điểm lâm sàng giống nhau. Rối loạn định hướng thường xảy ra ở cả hai bệnh. Suy giảm độ tập trung cũng thấy phần lớn ở các bệnh nhân bị bệnh não và trạng thái động kinh không có co giật. Những rối loạn trí giác như hoang tưởng, ảo giác là đặc trưng của một số bệnh não như ngộ độc rượu hoặc thuốc, hội chứng cai và động kinh cục bộ phức tạp thuỷ thai dương. Diễn biến về thời gian của bệnh có thể giúp cho phân biệt bệnh não với động kinh và trạng thái động kinh không có co giật. Cơn động kinh có thể thay đổi khác nhau. Mặc dù bệnh não cũng có thể thay đổi nhưng thường kéo dài hơn và liên quan đến nguyên nhân gây ra bệnh. Mặc dù ảo thính thường gặp trong bệnh não và cơn động kinh và ảo thị thường gặp sau cơn động kinh và cai thuốc, tần số xuất hiện của các loại ảo giác này không cho phép phân biệt được bệnh não với động kinh. Các ảo giác định hình và lặp lại gợi ý nhiều đến cơn động kinh hơn là bệnh não.

Những rối loạn về ngôn ngữ và phát âm cũng đã được mô tả trong hai thể bệnh này. Trong bệnh não thường có suy giảm trong việc tìm từ, không dùng được những từ ít khi dùng đến, nói lủng túng và nói luẩn quẩn nhưng bệnh nhân ít khi bị thất ngôn. Ngược lại thất ngôn của động kinh lại được nói đến rất nhiều trong lâm sàng.

Các động tác tự động của bệnh não gây biến đổi tâm lý vận động gồm có cả chứng tăng động (hyperactive) và giảm động (hypoactive). Những thay đổi này cũng thấy ở trạng thái động kinh không có co giật (NCSE). Tuy các động tác tự động là đặc trưng của NCSE, điều này không xảy ra ở bệnh nhân bị bệnh não. Tỷ lệ cụ thể của sự xuất hiện động tác tự động ở các bệnh nhân bị trạng thái động kinh không co giật vẫn chưa rõ nhưng thường gặp ở trong trạng thái động kinh cục bộ phức tạp.

Bệnh nhân bị trạng thái động kinh không co giật đáp ứng rõ với thuốc kháng động kinh đường tĩnh mạch, thường là benzodiazepin. Đối với bệnh nhân bị bệnh não không phải là động kinh, tình trạng bệnh sẽ không cải thiện khi dùng các thuốc an thần mà có thể còn trở nên xấu hơn. Các sóng 3 pha có thể là biểu hiện của động kinh trong một số ít các trường hợp, nhưng phần lớn là hình ảnh điển hình của bệnh não không phải là động kinh. Tiêm benzodiazepin tĩnh mạch có thể làm giảm hoặc hết các sóng 3 pha do bệnh não do chuyển hoá nhưng không thể nói rằng đây là do nguồn gốc động kinh.

Cuối cùng, nhiều bệnh nhân có cả bệnh não và NCSE cùng một lúc. Tình trạng rối loạn chuyển hoá do độc chất và tình trạng cai thuốc có thể gây ra cả

bệnh não và các cơn động kinh. Các thuốc như lithium, baclofen, ifosfamid và thậm chí cả những thuốc kháng động kinh cũng có thể gây ra cả hai loại bệnh này. Những bệnh lý gây ra bệnh não có thể kích thích hoặc làm giảm ngưỡng của các cơn động kinh. Trong những trường hợp cả hai loại bệnh lý này phối hợp việc xác định mức độ rối loạn ý thức do động kinh hay là do bệnh não rối loạn chuyển hóa là rất khó (xem thêm bảng 6.7). Chủ yếu phải điều trị nguyên nhân gây bệnh, mặc dù phần lớn các bệnh nhân này cũng cần thuốc kháng động kinh.

Bảng 6.7: So sánh các hiện tượng giả động kinh và động kinh

Hiện tượng giả động kinh	Động kinh
Ngất - co giật Đấu hiệu báo trước thường là choáng váng. Mất ý thức trong thời gian ngắn. Có vài động tác co giật ngắn và ít hoặc không có tình trạng lú lẫn sau cơn.	Tiền triệu có thể là cảm giác đầy thượng vị. Mất ý thức kéo dài 1-2 phút và co giật toàn thân. Cắn vào lưỡi. Có tình trạng lú lẫn sau cơn.
Rối loạn trí nhớ Quên đơn giản. Mất trí nhớ tiến triển hoặc liên tục, không có sự thay đổi bất thường.	Mất trí nhớ thay đổi bất thường. Kéo dài trong một thời gian nhất định, định hình, có thể không nhận biết được sự việc xảy ra.
Con thiếu máu não thoáng qua (TIA) Liệt nhẹ nửa người hoặc mất cảm giác nửa người thoáng qua. Có thể có thất ngôn. Kéo dài từ vài phút đến vài giờ.	Hiếm gặp liệt nửa người hoặc mất cảm giác nửa người. Động kinh thất ngôn đã được mô tả. Có thể cần điện não đồ hoặc theo dõi bằng điện não - video để phân biệt với TIA.
Quên toàn bộ thoáng qua Trí nhớ ghi chép còn nguyên vẹn. Quên ngược và thuận chiều. Vẫn có khả năng đáp ứng và tiến hành các hoạt động phức tạp. Nhắc lại các câu hỏi. Kéo dài hàng giờ.	Động kinh cục bộ phức tạp: Kéo dài trung bình 1-2 phút, có các động tác tự động, thay đổi tri giác, có tình trạng lú lẫn sau cơn và không làm được các hoạt động phức tạp. Có phỏng lực kiểu động kinh trên điện não.
Các bệnh não do chuyển hóa Thay đổi ý thức như lú lẫn, ngủ rũ, hôn mê. Diễn biến có thể thay đổi. Giật cơ nhiều vùng. Có thể có cơn động kinh. Các xét nghiệm có bất thường do rối loạn chuyển hóa. Có thể có các sóng 3 pha diễn hình trên điện não đồ.	Trạng thái động kinh không co giật có thể có biểu hiện lâm sàng tương tự. Diễn biến thay đổi của ý thức có thể rõ ràng hơn. Gặp trong các bệnh lý hệ thống, khi cai thuốc hướng thần hoặc benzodiazepin. Có các hoạt động lan toả kiểu động kinh trên điện não. Cải thiện rõ khi dùng thuốc kháng động kinh như benzodiazepin.

KẾT LUẬN

Việc nhận biết các cơn không phải động kinh ở các bệnh nhân phụ thuộc vào việc khai thác bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận, sử dụng các xét nghiệm một cách đúng đắn. Vấn đề mấu chốt là phải nhận biết được các tình trạng giống động kinh và biểu hiện lâm sàng của chúng. Hỏi chi tiết các cơn và những yếu tố kích thích sẽ làm giảm bớt các chẩn đoán phân biệt. Các dấu hiệu lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm điện não đồ đôi khi rất có ích nhưng cần phải sử dụng một cách đúng đắn trong những hoàn cảnh thích hợp. Cuối cùng, cân lắng nghe bệnh nhân thật cẩn thận, quan sát kỹ lưỡng, suy nghĩ tới nhiều tình trạng, kiên nhẫn và đánh giá lâm sàng tốt là những yếu tố quan trọng nhất để có được chẩn đoán chính xác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andrew M, Owen MJ (1997). Hyperekplexia: Abnormal startle response due to glycine receptor mutations. *Br J Psychiatry*. 170: 106-108.
2. Bleasel A, Kotagal P (1995). Paroxysmal nonepileptic disorders in children and adolescents. *Semin Neurology*. 15: 203-217.
3. Caplan LR (1995). *Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance*. London, Springer.
4. Demirkiran M, Jankovic J (1995). Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neuro*. 38:571-579.
5. Di Capua M, Fusco L, Ricci S, Vigevano F (1993). Benign neonatal sleep myoclonus: clinical features and video polygraphic recordings. *Mov Disord*. 8: 191-194.
6. Donat JF, Wright FS (1992). Clinical imitators of infantile spasms. *J Child Neurol*. 7: 33-38.
7. Epley JM (1992). The canalith repositioning procedure for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 107:399-406.
8. Goadsby PJ, Silberstein SD (1997). *Headache*. Boston: Butterworth-Heinemann.
9. Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchietti DL, Silber MH (2004). An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 27: 560-583.
10. Kaplan PW, Fisher RS. *Imitators of Epilepsy*. 2nd ed. New York: Demos Medical Publishing, Inc.; 79-87.
11. Low PA (1997) *Clinical autonomic disorders*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven.

12. Lugaresi E, Cirignotta F (1981). Hypnogenic paroxysmal dystonia: epileptic seizure or a new syndrome. *Sleep*. 4: 129-138.
13. North KN, Ouvrier RA, Nugent M (1990). Pseudoseizures caused by hyperventilation resembling absence epilepsy. *J Child Neurology*. 5:288-294.
14. Parker S, Zuckerman B, Bauchner H (1990). Jitteriness in full-term neonates: prevalence and correlates. *Pediatrics*. 85: 17-23.
15. Poceta JS, Mitler MM (1998). *Sleep disorders: Diagnosis and treatment*. Totowa, New Jersey, Humana Press.
16. Posner JB (1997). Autoantibodies in childhood opsoclonus-myoclonus syndrome. *J Pediatr*. 130: 855-857.
17. Thach BT (1985). Sleep apnea in infancy and childhood. *Med Clin North Am*. 69:1289-1315.
18. Volpe JJ (2005). *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001; 178-214.
19. Watanabe K, Hara K, Jakamada S(1982). Seizures with apnea in children. *Pediatrics*. 79: 87-90.

Chương VII. Điều trị động kinh

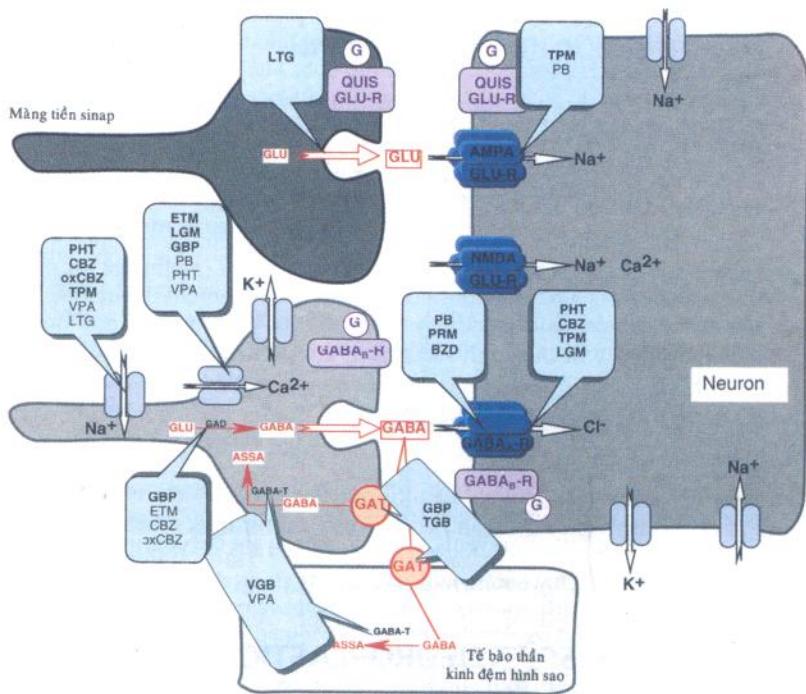
Hiện nay, việc điều trị nguyên nhân gây động kinh (đối với trường hợp phát hiện được nguyên nhân) vẫn đang tập trung vào phẫu thuật các dị dạng mạch máu, khối u não, điều trị các rối loạn chuyển hóa hoặc cắt bỏ một phần của não có thể gây động kinh... Mặt khác có thể hạn chế các cơn động kinh bằng việc tránh các yếu tố nguy cơ như kích thích ánh sáng, mất ngủ, uống nhiều rượu... Song song với việc tìm và điều trị nguyên nhân gây động kinh, trước tiên phải điều trị triệu chứng, cụ thể là phải làm giảm tần số tiến đến đậm tắt cơn động kinh. Như đã nêu ở chương II cơn động kinh không đồng nghĩa với động kinh, do vậy phải xác định chắc chắn là động kinh chúng ta mới sử dụng thuốc kháng động kinh cho người bệnh. Một cơn động kinh thậm chí một chuỗi nhiều cơn động kinh do một bệnh lý nhiễm khuẩn thần kinh hoặc bệnh toàn thân gây ra, trước mắt chưa cần sử dụng các thuốc kháng động kinh. Để đối phó với cơn động kinh, nhiều khi chỉ cần làm một số động tác đơn giản như chèn một cục gạc vào miệng để tránh người bệnh cắn phải lưỡi hoặc để phòng các hành vi nguy hiểm sau cơn động kinh toàn bộ thể tăng trương lực - co giật hoặc động kinh cục bộ phức tạp có trạng thái lú lẫn (trạng thái hoàng hôn). Trên thực tế, không cần thiết cho bệnh nhân nhập viện ngay. Người bệnh chỉ nên vào viện khi lại có cơn động kinh thứ hai xảy ra ngay sau cơn thứ nhất (để dọa trang thái động kinh) hoặc người bệnh bị thương do cơn thứ nhất gây ra. Nếu mới chỉ có cơn đầu tiên, cần làm các xét nghiệm để chẩn đoán chắc chắn trước khi chính thức điều trị. Hiện nay các thuốc điều trị động kinh hiệu quả nhất là các thuốc kháng động kinh. Các thuốc nhóm corticoid cũng có tác dụng đối với các cơn co thắt tuổi thơ. Các thuốc kháng động kinh hiện nay chủ yếu hoạt động dựa trên cơ chế ức chế tính kích thích của tế bào thần kinh. Chắc chắn trong tương lai, sẽ có các thuốc tác động trực tiếp lên cản nguyên gây động kinh nhằm chặn đứng các ổ gây động kinh chuyển thành mạn tính. Tuy nhiên ngay cả với việc sử dụng các thuốc kháng động kinh đang có hiện nay cũng đã đủ để có thể phần nào tác động được đến tiến triển của bệnh. Trong điều trị một số thể động kinh nhanh chóng trở thành kháng thuốc và lúc này phải tính đến can thiệp phẫu thuật. Bên cạnh hai phương pháp chính (dùng thuốc và phẫu thuật) đã nêu trên, còn một số phương pháp hỗ trợ khác cũng được áp dụng để điều trị động kinh: điều chỉnh thói quen sinh hoạt hàng ngày, uống một chút cà phê, nước trà, thậm chí hút thuốc lá cũng không thấy ảnh hưởng gì đến sự khởi phát của cơn động kinh. Tuy nhiên, mất ngủ, uống nhiều rượu, dùng các chất kích thích... lại là yếu tố thuận lợi gây cơn động kinh. Các hỗ trợ về xã hội (trợ cấp, học tập, lựa chọn việc làm thích hợp v.v..) và hỗ trợ về tâm lý cũng góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh, giúp cuộc sống của họ được đảm bảo, tránh hiện tượng kỳ thị làm người bệnh dễ dàng hòa mình vào xã hội. Dưới đây sẽ trình bày hai phương pháp chủ yếu dùng để điều trị động kinh: Sử dụng thuốc kháng động kinh và phẫu thuật.

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH

Năm 1857, James Locock đã đề nghị dùng bromua kali để an thần cho các phụ nữ động kinh. Sau đó, trong vòng 50 chục năm, chế phẩm bromua luôn là thuốc chống động kinh duy nhất được sử dụng mặc dù có nhiều tác dụng phụ. Vào năm 1912, Haupmann đã phát hiện ra phenobarbital (lúc đó vẫn được dùng để gây ngủ và an thần) cũng có tác dụng chống động kinh nhưng lại ít tác dụng phụ hơn bromua. Năm 1937, Putnam và Merritt thấy phenytoin cũng có tính chất kháng động kinh. Tiếp theo sau, một loạt các thuốc kháng động kinh khác được ra đời (carbamazepin năm 1960, muối valproat năm 1963). Bốn loại thuốc này cho đến hiện nay vẫn là các thuốc kháng động kinh chính được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Vào những năm 60, benzodiazepin được sử dụng để điều trị trạng thái động kinh và gần đây, nhiều thuốc kháng động kinh mới được ra đời đã giúp chất lượng điều trị động kinh được nâng lên một bước rõ rệt.

Cơ chế hoạt động của thuốc kháng động kinh rất đa dạng. Một số thuốc có tác dụng làm ổn định màng tế bào thần kinh thông qua ức chế kênh calci phụ thuộc điện thế (phenytoin, carbamazepin, lamotrigin, topiramat) hoặc kênh calci phụ thuộc điện thế typ T (ethosuximid). Có loại lại làm tăng khả năng ức chế GABA thông qua tác dụng chủ vận lên receptor hướng ion GABA-A (benzodiazepin, phenobarbital, topiramat) hoặc ức chế tái hấp thu GABA ở sinap. Có loại lại ức chế giải phóng các axide amin kích thích, glutamat, aspartat (lamotrigin) hoặc ức chế receptor NMDA (felbamat), ức chế receptor kainat /AMPA (topiramat). Tuy nhiên cũng còn có những thuốc chưa biết rõ hoàn toàn cơ chế tác dụng mặc dù hiệu quả điều trị không thể phủ nhận (valproat, gabapentin). Hình 7.1 minh họa cơ chế tác dụng hiện được biết của một số thuốc kháng động kinh.

Nguyên tắc chung của việc sử dụng thuốc kháng động kinh là cố gắng kiểm soát tối đa các cơn động kinh đồng thời hạn chế đến mức thấp nhất tác dụng phụ. Chỉ chỉ định dùng thuốc kháng động kinh khi khẳng định được chắc chắn bản chất động kinh của các cơn co giật, xác định được thể động kinh (cục bộ, toàn bộ hay không phân loại) và cố gắng tiếp cận chẩn đoán ở mức hội chứng động kinh để có thể chọn được loại thuốc thích hợp nhất cho người bệnh. Một khi đã điều trị, cần theo dõi chặt chẽ để đánh giá hiệu quả của thuốc cũng như phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra. Khi điều trị thất bại, cần phải xem người bệnh có tuân thủ điều trị hay không, chẩn đoán động kinh có đúng không và các thuốc kháng động kinh lựa chọn đã hợp lý chưa? Cuối cùng, phải nghĩ đến hiện tượng kháng thuốc và trong một số trường hợp cần cẩn nhắc việc điều trị bằng phẫu thuật. Sau đây, là một số điểm mà người thầy thuốc cần nắm được khi đứng trước một bệnh nhân động kinh.



Hình 7.1. Cơ chế tác dụng thuốc kháng động kinh (theo M Bureau, CHRU Renne)

1. Các chất trung gian hoá học thần kinh là các enzym: ASSA : acid succinyl-semi-aldehyd, G : protein G gắn với các receptor hướng chuyển hoá, GABA : acid gama-amino-butyric,GABA-T : GABA trasminase, GAD : glutamat-decarbosylase, GLU : glutamat.

2. Receptor: GABA A-R : receptor kênh GABA-A, GABA B-R : receptor hướng chuyển hoá GABA-B, NMDA GLU-R : receptor glutamat-NMDA, AMPA GLU-R : receptor Glutamat- AMPA, QUIS GLU-R : receptor hướng chuyển hoá của glutamat.

3. Các thuốc kháng động kinh: BDZ ; benzodiazepin, CBZ : carbamazepin, ETH : ethosuximid, GBP : gabapentin, LGM : losigamon, LTG : lamotrigin, ox CBZ : oxcarbamazepin, PRM : primidon, TGB : tiagabine, TPM : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproate.

Tại sao phải điều trị?

Các cơn động kinh xuất hiện, đặc biệt là cơn tăng trương lực -co giật (cơn lớn) thường làm cho người bệnh và gia đình rất lo lắng và sợ hãi. Trong nhiều trường hợp, việc người khác biết mình bị động kinh sẽ ảnh hưởng đến vị trí công tác và bản thân người bệnh có thể bị xã hội xa lánh do các hiểu biết về động kinh còn nhiều hạn chế. Bên cạnh các yếu tố văn hóa và xã hội, các cơn động kinh có thể xảy ra bất cứ lúc nào và có thể gây thương tích cho người bệnh, nhất là khi đang làm những công việc như xây dựng trên cao, nghề điều khiển phương tiện giao thông, thợ lặn... Một điều nữa cần phải nói đến là nếu

cơn động kinh xuất hiện nhiều có thể dẫn đến hiện tượng mồi (kindling-xem Chương I) và sẽ tạo ra ổ động kinh mạn tính. Một trong những lý do nữa để người mắc động kinh cần được điều trị đó là trong số những bệnh nhân động kinh, có một tỷ lệ nhất định tử vong đột ngột không thấy căn nguyên (SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Theo Liên hội Quốc tế Chống động kinh, tỷ lệ này là 5 đến 10/100.000 người/năm (dưới 45 tuổi). Con số này tăng lên đến 300/100.000 người/năm trong số những người cao tuổi. Như vậy, nếu kiểm soát tốt được cơn động kinh sẽ hạn chế được tỉ lệ tử vong loại này, nhất là hiện nay ngày càng có nhiều thuốc kháng động kinh hiệu quả được đưa ra thị trường. Tuy nhiên, không ít người chỉ có một cơn động kinh duy nhất xảy ra trong đời (động kinh đơn độc) và trong trường hợp này, nếu với vã điều trị thuốc kháng động kinh sẽ ít mang lại lợi ích cho người bệnh.

Những bệnh nhân nào cần điều trị?

Chỉ dùng thuốc chống động kinh cho bệnh nhân động kinh. Điều này muốn nói cần chẩn đoán động kinh thật chính xác. Như đã trình bày ở phần trước, *cơn động kinh* mới chỉ là một cầu thành giúp chúng ta chẩn đoán *động kinh*. Động kinh phải gồm sự lặp đi lặp lại của các cơn động kinh hay nói một cách khác, cần phải có hơn một cơn xảy ra cách nhau trên 24 giờ mới được chẩn đoán là động kinh. Theo nghiên cứu của trung tâm Vencennes (Pháp), 10% trẻ nhỏ hoặc vị thành niên chỉ có một cơn động kinh duy nhất trong đời. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng có thể bệnh nhân đến khám với cơn động kinh lần đầu tiên người bệnh nhận biết được, trong khi trước đó do các cơn không điển hình mà người bệnh và gia đình đã bỏ qua. Tìm hiểu về vấn đề này, một nghiên cứu đa trung tâm ở Pháp (nghiên cứu Carole) đã thu thập 2000 trường hợp có cơn đầu tiên, kết quả cho thấy khoảng 52% đã từng có cơn động kinh trước đó. Một điểm cần nhấn mạnh nữa đó là các tổn thương não cấp tính do bệnh lý thần kinh hoặc bệnh lý toàn thân khác đều có thể gây cơn động kinh. Trong trường hợp này người ta gọi là *cơn động kinh triệu chứng cấp tính* và khoảng một nửa các trường hợp này có thể dẫn đến động kinh thực sự. Để chẩn đoán động kinh, khai thác kỹ bệnh sử, tiền sử bệnh nhân và sau đó là ghi điện não đồ sẽ giúp người thầy thuốc có quyết định điều trị đúng đắn trong điều trị. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh có tác dụng giúp tìm căn nguyên gây bệnh. Trong một số trường hợp đặc biệt như sốt cao co giật, bệnh não cấp tính, chấn thương sọ não, một số tác giả cho rằng có thể dùng ngay các thuốc kháng động kinh để đề phòng còn cẩn phải hiểu rằng quan niệm này xuất phát từ kinh nghiệm nhiều hơn là dựa trên cơ sở khoa học, nhất là trong chấn thương sọ não, không nên điều trị lâu dài để phòng các cơn động kinh vì thực tế không thấy có mối liên quan rõ ràng giữa chấn thương sọ não và các cơn động kinh xảy ra muộn.

Để giúp cho chẩn đoán, theo dõi cũng như tiên lượng động kinh, Liên hội Quốc tế Chống động kinh (ILAE) đã đưa ra bảng Phân loại các cơn động kinh (1981) và sau đó là Phân loại hội chứng động kinh (1989). Cho đến nay, mặc dù có nhiều ý kiến khác nhau về một số hạn chế nhất định nhưng hai bảng phân loại này vẫn luôn được coi là cơ sở để người thầy thuốc chẩn đoán, điều trị và theo dõi người bệnh (xem chương V).

Một số thể chưa cần điều trị thuốc động kinh ngay:

- Các thể động kinh lành tính: Các cơn động kinh thời kỳ chu sinh, các cơn động kinh lành tính ở trẻ nhỏ, các cơn sốt cao co giật, động kinh giật cơ lành tính ở trẻ nhỏ, động kinh cơn rất thưa.
- Các động kinh phản xạ: Chủ yếu tránh tác nhân kích thích gây động kinh.
- Đối với một số thể đặc biệt, cơn động kinh chỉ xảy ra ở một thời điểm có thể xác định được chính xác (cơn động kinh xảy ra vào những ngày có kinh nguyệt, cơn động kinh xuất hiện khi sốt cao) thì chỉ nên điều trị từng đợt vào các thời điểm đó để phòng cơn xuất hiện. Tuy vậy, cũng luôn phải nhớ rằng, dù không dùng thuốc, bệnh nhân vẫn cần phải được theo dõi định kỳ.
- Một điều luôn cần chú ý trong chẩn đoán cơn động kinh đó là các biểu hiện giống cơn động kinh mà bản chất không phải động kinh. Đặc biệt, trên bệnh nhân động kinh có thể có các cơn giả động kinh làm cho việc chẩn đoán nhiều khi không đơn giản, chưa kể rất khó phân biệt một cơn động kinh triệu chứng với động kinh thực sự xảy ra ở một tổn thương não cùng tồn tại không liên quan đến cơn động kinh. Khai thác không chính xác các triệu chứng lâm sàng, đọc điện não đồ không có kinh nghiệm và nhầm tưởng đã điều trị khỏi trong khi bệnh nhân vẫn có cơn động kinh tiềm ẩn kéo dài là các nguyên nhân thường gây sai lầm trong chẩn đoán (xem chương VI. Các hiện tượng giả động kinh).

Khi nào bắt đầu điều trị?

Đứng trước cơn động kinh đầu tiên, cần thận trọng xem đây là cơn giả động kinh hay động kinh triệu chứng cấp tính (co giật do cai rượu, sốt cao ...). Chắc chắn sẽ không điều trị đối với trường hợp đầu, còn chưa nhất thiết phải dùng thuốc kháng động kinh ngay đối với trường hợp thứ hai do nếu điều trị tốt căn nguyên gây bệnh, các cơn động kinh triệu chứng sẽ thuỷt giảm. Đối với một số hội chứng động kinh lành tính (động kinh phản xạ, động kinh kịch phát vùng Rolando), người ta có xu hướng không điều trị khi có cơn đầu tiên.

Khác với các tình huống nêu trên, cần phải điều trị ngay những trường hợp cơn động kinh xảy ra liên tục và có nguy cơ chuyển thành trạng thái động kinh gây nguy hiểm đến tính mạng người bệnh. Cũng phải tính đến điều trị những trường hợp cơn xảy ra không quá dày nhưng người bệnh lại làm việc trong môi trường có nguy cơ cao (xây dựng, lái xe công cộng, các công việc trực tiếp liên quan đến điện, lặn...) vì lúc này kiểm soát cơn không những có lợi cho người bệnh mà còn hạn chế được tác hại cho cả những người xung quanh do cơn động kinh của người bệnh gây ra. Một trường hợp nữa điều cần trị ngay cho người bệnh đó là nếu cơn động kinh xuất hiện lần đầu nhưng trên điện não đồ thấy có các bằng chứng rõ ràng của một hội chứng động kinh vì thực tế đây có thể không phải cơn đầu tiên và nguy cơ xuất hiện cơn tiếp sau rất cao.

Điều trị bằng thuốc gì?

Nguyên tắc chung chọn thuốc kháng động kinh để điều trị là:

- Thuốc phải kiểm soát được cơn (phù hợp với loại cơn và thể động kinh), hạn chế tối đa tác dụng phụ nếu có, qua đó chất lượng cuộc sống người bệnh phải được cải thiện (không bị ảnh hưởng do động kinh gây ra cũng như không bị phiền hà trong quá trình dùng thuốc). Liều sử dụng phải dựa trên trọng lượng của bệnh nhân.
- Khuyến khích dùng đơn trị liệu, nâng dần liều để đạt liều tối ưu (liều thấp nhất có thể kiểm soát cơn). Nếu thuốc thứ nhất không tác dụng, tiếp tục dùng đơn trị liệu bằng thuốc thứ hai. Khi thuốc thứ hai không có tác dụng, có thể dùng đa trị liệu. Trong khi phối hợp thuốc cần chú ý đến hiện tượng tương tác thuốc có thể xảy ra (xem chương IX mục *Tương tác thuốc*). Phối hợp một loại thuốc kháng động kinh cổ điển với một thuốc kháng động kinh thế hệ mới sẽ hạn chế được thấp nhất sự tương tác này. Không phối hợp quá ba thứ thuốc kháng động kinh thuộc các nhóm khác nhau trên cùng một người bệnh.
- Không có công thức chung cho tất cả các bệnh nhân động kinh mà tùy thuộc vào thể động kinh, kinh nghiệm thày thuốc, sự chấp nhận của người bệnh (sự nhạy cảm đối với thuốc, hoàn cảnh kinh tế, thuốc có trên thị trường...).
- Bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên để điều chỉnh liều thuốc cho phù hợp và phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn để điều trị kịp thời.
- Không ngừng thuốc đột ngột, cần thận trọng khi quyết định ngừng thuốc. Về nguyên tắc, chỉ nghĩ đến việc dừng thuốc sau 2 năm liên tục không có cơn trên lâm sàng và điện não đồ bình thường.

Trên thực tế, quan niệm về việc chọn thuốc không hoàn toàn giống nhau giữa thày thuốc và người bệnh. Người thày thuốc ưu tiên chọn các loại thuốc có hoạt phổ rộng để có thể điều trị được nhiều loại cơn và nhiều hội chứng động kinh, sau đó mới quan tâm đến tác dụng phụ, thuốc có dễ sử dụng hay không. Trong khi đó, điều người bệnh muốn đầu tiên lại là không được có tác dụng phụ (suy giảm nhận thức, tăng cân, dấu hiệu tiêu hóa...), tiếp theo là giá thuốc có đặt không rồi đến việc thuốc có dễ sử dụng hay không (uống một lần hay hai lần là nhiều nhất trong ngày, dễ chỉnh liều).

Chọn thuốc theo cơn động kinh

Động kinh tăng trương lực - co giật (cơn lớn): Tất cả các loại thuốc kháng động kinh, trừ ethosuximide.

Các cơn预警 thức: Valproate, ethosuximide, lamotrigine.

Các cơn giật cơ: Valproat, primidon/phenobarbital, levetiracetam, ethosuximid...

Các cơn động kinh cục bộ: Carbamazepin/oxcarbamazepin, valproat, phenytoin, topiramat, lamotrigin (+ gabapentin và các thuốc khác).

Chọn thuốc theo hội chứng động kinh

Việc chọn thuốc cho hội chứng động kinh cũng dựa trên sự nhạy cảm của thuốc đối với từng thể. Nói chung, thuốc động kinh phổ rộng thích hợp cho động kinh toàn thể. Các động kinh toàn thể triệu chứng hoặc cẩn nguyên ẩn thường khó điều trị và hay phải dùng đa trị liệu. Động kinh toàn thể vô căn dễ kiểm soát bằng valproat (thường là đơn trị liệu).

Đối với động kinh cục bộ, tùy thuộc vị trí ổ động kinh mà người ta khuyên nên chọn các loại thuốc cho phù hợp. Cụ thể:

- Động kinh thùy trán hoặc các cơn vận động xảy ra trong đêm: Carbamazepin/oxcarbamazepin.
- Động kinh thùy trán đồng bộ hai bên: Valproat, lamotrigin, valproat + lamotrigin, valproat + carbamazepin (còn nhiều quan điểm khác nhau).
- Động kinh thùy chẩm: Valproat
- Động kinh vùng trung tâm: Topiramat
- Động kinh thùy thái dương do xơ hồi hải mã: Carbamazepin/oxcarbamazepin. Nếu hai loại này không tác dụng, dùng các loại thuốc khác rất ít hiệu quả.

Chọn thuốc theo đặc điểm của người bệnh

- Tránh dùng các thuốc kháng động kinh có ảnh hưởng đến rối loạn nhận thức cho các người bệnh chậm phát triển tâm thần, rối loạn hành vi, trẻ đang độ tuổi phát triển tâm sinh lý, tuổi học đường, người làm công tác khoa học hoặc điều khiển phương tiện giao thông...
- Các bệnh nhân có nhu cầu thẩm mỹ cần chú ý valproat có thể gây tăng cân, phenytoin gây trứng cá.
- Một số thuốc có tỷ lệ gây dị ứng hơi cao hơn thuốc khác: Carbamazepin, lamotrigin, phenytoin.
- Phụ nữ có thai cần hạn chế tối đa liều kháng động kinh để đề phòng một tỷ lệ dị dạng bào thai.
- Một số thuốc dùng lâu có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa gây loãng xương, do vậy nên thận trọng khi dùng cho người cao tuổi: Phenobarbital, phenytoin, carbamazepin.
- Có thuốc hay gây triệu chứng tiêu hóa như ethosuximid

- Đối với bệnh nhân bị động kinh phối hợp với một bệnh khác cần chú ý có những thuốc có tác dụng điều trị cả hai loại bệnh (valproat có thể tác dụng đối với migraine; carbamazepin, gabapentin, lamotrigine còn có tác dụng chống đau thần kinh); Trái lại cũng có một số thuốc làm nặng thêm bệnh cùng tồn tại với động kinh (vigabatrin, gabapentin, topiramate có thể làm tăng tỷ lệ bệnh tâm thần).
- Cuối cùng là chi phí hàng tháng mà người bệnh có thể chấp nhận là yếu tố luôn phải quan tâm để quyết định chọn thuốc.

Theo dõi điều trị và thời điểm có thể ngừng thuốc

Để đánh giá hiệu quả điều trị cần theo dõi lâm sàng (tần số xuất hiện cơn, cường độ của cơn), tiến triển điện não đồ và chất lượng cuộc sống của người bệnh (so sánh trước và sau khi dùng thuốc).

Khi không khống chế được cơn động kinh, cần xem lại chẩn đoán xem có chính xác không, thuốc sử dụng có hợp lý không (liều, tương tác thuốc), bệnh nhân có tuân thủ điều trị không (định lượng nồng độ thuốc kháng động kinh trong máu) và cuối cùng hãy thử đơn trị liệu bằng một thuốc khác trước khi đa trị liệu và nghĩ đến điều trị phẫu thuật.

Cũng như mọi thuốc, các thuốc kháng động kinh, không ít thì nhiều đều có tác dụng không mong muốn ở các mức độ khác nhau tùy theo từng loại kháng động kinh, các thuốc được dùng phối hợp và tùy từng cá thể. Có hai loại tác dụng không mong muốn: *Phản ứng đặc ứng* và *các tai biến do dùng quá liều*.

Các phản ứng đặc ứng là các phản ứng phản vệ mang tính cá thể không liên quan đến liều. Đối với các thuốc kháng động kinh, loại phản ứng này hiếm gặp nhưng khi xảy ra có thể rất nặng nề và gây tử vong. Các phản ứng đặc ứng thường không được biết trước và có thể xảy ra ngay ở tuân đầu điều trị. Các triệu chứng lâm sàng đa dạng và không đặc hiệu bao gồm triệu chứng tiêu hóa (viêm gan, viêm tụy), triệu chứng ngoài da, biến đổi thành phần máu, hội chứng quá mẫn (sốt, đau khớp móm, bọng nước ở niêm mạc và trên da, suy gan, suy thận...). Khi có phản ứng kiểu này cần dừng dùng thuốc ngay.

Các tai biến do dùng thuốc quá liều có thể gặp cấp tính hoặc mạn tính. *Quá liều cấp tính* xảy ra khi kê đơn thuốc liều quá cao hoặc thải trừ thuốc vì một lý do nào đó bị giảm (phối hợp thuốc hoặc tương tác thuốc). Các dấu hiệu ngộ độc xuất hiện sớm như biến đổi tình trạng thức tỉnh, cảm giác say, đôi khi thấy tần số các cơn động kinh tăng lên. Giảm liều lúc này thường làm các triệu chứng thuyên giảm hoặc thậm chí có thể biến mất. *Quá liều mạn tính* thường biểu hiện bằng triệu chứng an thần phối hợp với chậm tâm thần - vận động, giảm lưu lượng lồi nói, tăng nhu cầu ngủ, trí tuệ chậm chạp ảnh hưởng đến học lực hoặc năng lực làm việc. Nguyên nhân của hiện tượng quá liều thường do đa trị liệu liều cao nhưng cũng có thể do sự phản ứng với thuốc của cá thể. Điều chỉnh liều thuốc sẽ làm giảm các biểu hiện trên.

Tùy theo đáp ứng của bệnh nhân đối với thuốc kháng động kinh, nhu cầu của bản thân người bệnh, kinh nghiệm của người thày thuốc mà đưa ra quyết định dừng thuốc. Đối với thể động kinh phụ thuộc vào thuốc (đáp ứng với thuốc nhưng khi dừng thuốc sẽ xuất hiện cơn trở lại), phải dùng thuốc cả đời. Như đã nêu ở trên nếu đáp ứng tốt với thuốc điều trị, có thể tính đến chuyện ngừng thuốc sau 2 năm (hoặc hơn) khi không có cơn trên lâm sàng và điện não đồ trở lại bình thường. Cần chú ý hiện tượng lui bệnh giả tạo ở một số người bệnh (bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị vì một lý do cá nhân nào đó nên không khai bệnh, trong khi không phải lúc nào cũng phát hiện thấy bất thường trên điện não đồ).

Các thuốc kháng động kinh chủ yếu hiện nay

Hiện nay, có hai nhóm thuốc kháng động kinh chính là nhóm cổ điển (bảng 7.1) và nhóm kháng động kinh thế hệ mới (bảng 7.2). Dù là loại nào, khi sử dụng thuốc kháng động kinh, cần quan tâm đến một số đặc trưng dược lý của thuốc bao gồm thời gian bán hủy, nồng độ hiệu dụng, tác dụng không mong muốn... Đặc biệt để điều trị động kinh có hiệu quả người ta cần tính liều thuốc theo cân nặng.

Carbamazepin (CBZ, Tégrétol, Tégrétol LP) là dẫn chất imino -dibenzyl, được sử dụng trong hầu hết các thể động kinh (trừ các thể động kinh toàn bộ nguyên phát do có thể làm nặng thêm các cơn vãnh, cơn giật cơ). Loại thuốc này được đặc biệt chỉ định trong các thể động kinh cục bộ và không có tác dụng an thần. Tác dụng không mong muốn chủ yếu là các tổn thương da: 5-10% người dùng có biểu hiện mẩn, mày đay vào ngày thứ 8 đến thứ 10 kể từ khi dùng thuốc và có thể dẫn đến hội chứng Steven- Johnson (hiếm). Đây là thuốc thuộc nhóm cảm ứng men (làm tăng tổng hợp các men tiêu hủy thuốc tại gan - xem Chương IX mục Tương tác thuốc) và có đặc tính tự cảm ứng do vậy trong quá trình sử dụng, chính carbamazepin lại có vai trò làm tăng sự thải trừ của nó và làm cho hiệu quả điều trị giảm đi. Các thuốc như isoniazid và một số loại thuốc kháng sinh họ macrolid như erythromycin lại làm chậm thải trừ carbamazepin. Sản phẩm chuyển hóa của carbamazepin là một loại epoxid cũng có tính chất chống co giật nhưng cũng tạo nên độc tính của thuốc.

Oxcarbazepin (OxCBZ, Trileptal) có cấu trúc hóa học gần giống carbamazepin nhưng chuyển hóa theo con đường khác do thải trừ dưới dạng dihydrocarbamazepin (ít độc hơn nhiều so với epoxid). Tác dụng thuốc này giống carbamazepin nhưng ít tác dụng không mong muốn hơn, đặc biệt các biểu hiện trên da. Thường gặp hạ natri ở các bệnh nhân điều trị thuốc này.

Phenytoin (PHT). Phenytoin cần được dùng rất thận trọng. Đây là loại thuốc gây cảm ứng men mạnh, dễ gây tương tác với các thuốc dùng phối hợp. Isoniazid, disulfiram và cimetidin làm chậm chuyển hóa phenytoin. Có thể có tác dụng không mong muốn như phản ứng dị ứng khi mới dùng và nếu dùng

lâu có thể gây u lympho lành tính hoặc ác tính. Các tác dụng không mong muốn gặp khi dùng phenytoin phụ thuộc vào liều: Quá liều đột ngột gây các triệu chứng tiêu não - tiền đình ở các mức độ khác nhau như buồn nôn, thất điểu, rung giật nhăn cầu. Quá liều mạn tính làm thay đổi dần chức năng nhận thức và trí tuệ. Ngoài ra, có thể gặp phì đại lợi, tăng tiết tuyến bã... gấp ở 30-60% các trường hợp dùng thuốc này.

Bảng 7.1: Đặc trưng dược lý các thuốc kháng động kinh cổ điển

Tên gốc và tên thương mại	Thời gian bán huỷ	Liều trẻ em (TE)/ người lớn (NL)	Nồng độ huyết thanh	Chỉ định
Carbamazepin (CBZ, Timonil, Tégrétol CR)	8 -19h (TE) 5 -16h (NL)	TE: 10 - 30 mg/kg NL: 10 - 12 mg/kg (1-2 lần)	3 - 12 mg/l =>13 - 50 umol/l	ĐK cục bộ đơn giản hoặc phức tạp.
Phenytoin (PHT, Epanutin, Epilantin, Phenydan) Di-Hydantoin	12-22h (TE) 8 - 60h (NL)	TE: 5 - 7 mg/ kg NL: 3 - 5 mg/kg (3 lần)	5 - 20 mg/l => 20 - 40 umol/l	ĐK cục bộ và toàn thể của bất kỳ hội chứng nào.
Phenobarbital (PB, Luminal, Maliasin)	21 - 80 h (TE) 46 - 130 h (NL)	TE: 4 mg/kg NL: 3 mg/kg (1-2 lần)	10 - 40 mg/l. => 45-170 umol/l.	ĐK toàn thể, cơn cục bộ
Valproat (VPA, (Onvulex, Dепакин CR, Orfirlil)	20 - 50 h (TE) 8 - 16h (NL)	TE: 30 mg/kg NL: 20 mg/kg (1-2 lần)	30-120 mg/l. =>188-700 umol/l.	ĐK toàn thể ĐK cục bộ
Ethoxucimid (ESM, Suxinutin)	30 h (TE) 50 - 60 h (NL)	TE: 30 mg/kg NL: 20 mg/kg	40-100 mg/l. =>280-700 umol/l.	ĐK cơn vắng

Chú thích: TE: Trẻ em; NL: Người lớn

Có một dạng tiêm tĩnh mạch (Dilantin) dùng điều trị trạng thái động kinh. Loại này chỉ sử dụng khi được theo dõi chặt chẽ chức năng tim mạch. Gần đây một sản phẩm mới được đưa thị trường là FOS phenytoin (tan trong nước, sử dụng qua tiêm bắp trong trường hợp không uống được).

Phenobarbital (PB) là thuốc kháng động kinh cổ điển nhất và hiện đang còn được sử dụng phổ biến, nhất là ở các nước đang phát triển do giá rẻ. Thuốc này có tác dụng trên hầu hết các thể động kinh trừ cơn vắng. Đây là thuốc kháng động kinh chủ đạo nhưng sẽ dần bị thay thế bằng các thuốc khác do có nhiều tác dụng không mong muốn như gây tình trạng chậm chạp (đỗ đần sau dùng thuốc khoảng một tuần), tác dụng an thần (70% trường hợp), ngược

lại ở trẻ nhỏ có thể gây trạng thái kích động. Tác dụng an thần nhiều khi kín đáo gây rối loạn nhận thức và trí tuệ gây hạn chế học tập và lao động nghề nghiệp. Hiếm hơn có thể tác động lên tổ chức liên kết gây các nếp nhăn trên mặt, bệnh Dupuytren, viêm khớp dạng thấp.

Phenobarbital là thuốc gây cảm ứng men, làm thay đổi được lực học của nhiều thuốc kháng động kinh và các thuốc không phải kháng động kinh khác khi dùng phối hợp (kháng vitamin K, thuốc tránh thai). Phenobarbital làm giảm nồng độ calci máu và các muối folat. Dẫn chất phenobarbital là primidon (Mysoline) cũng có tác dụng không mong muốn như phenobarbital.

Muối valproat (VPA, Depakin et Depakin Chrono) là thuốc kháng động kinh hay được sử dụng nhất ở các nước châu Âu, châu Á và một số nước ở châu Mỹ dưới các tên thương mại khác nhau. Do thuốc có hoạt phổ rất rộng nên được sử dụng cho các loại động kinh toàn bộ nguyên phát, đặc biệt động kinh vắng ý thức, động kinh giật cơ thiếu niêm, nhưng gần đây người ta thấy thuốc này cũng khá hiệu quả trên động kinh cục bộ. Một số tác giả sử dụng valproat trong điều trị cả sốt cao co giật và các cơn co thắt tuổi thơ. Tác dụng không mong muốn xuất hiện phụ thuộc liều: Rối loạn tiêu hóa, tăng cân, run. Các triệu chứng này biến mất khi giảm liều). Các phản ứng đặc ứng ít gặp: Sưng sờ (có thể hồi phục khi giảm liều, viêm tụy, viêm gan. Từ khi đưa ra nguyên tắc về việc không kê đơn valproate cho trẻ dưới 2 tuổi thì các biến chứng về gan rất hiếm gặp.

Một số tác giả cho rằng dùng valproat cho phụ nữ có thai có thể gây hiện tượng gai đồi dốt sống (spina bifida) ở trẻ, tuy nhiên vấn đề này cần được nghiên cứu qui mô hơn trước khi có kết luận chính thức (*xem chương IX, mục Động kinh và thai nghén*).

Ethosuximid (ESM, Zarontin) có tác dụng đặc hiệu lên các cơn vắng ý thức. Thuốc không có tác dụng lên các cơn động kinh khác, nhất là các Cơn lớn. Do thuốc có tác dụng không mong muốn nên việc chỉ định cũng hạn chế. Các tác dụng không mong muốn gồm rối loạn tiêu hóa phụ thuộc liều, biến đổi thành phần của máu (giảm bạch cầu ưa acid, tiểu cầu), nhức đầu, chóng mặt, mệt mỏi, đôi khi có thể thấy biến đổi nhận thức nhưng hay gặp hơn là các cơn loại thấp cấp ở người lớn.

Benzodiazepin (BZ) rất hiệu quả đối với việc điều trị trong thời gian ngắn nhiều thể động kinh. Hay sử dụng hơn cả là 1,4-benzodiazepin trong đó có clonazepam (Rivotril), diazepam (Valium), lorazepam (Temesta), clorazepat kali (Tranxène), nitrazepam (Mogadon). Benzodiazepine1,5 hay clobazam (Urbanyl) cũng được nhiều nước sử dụng để điều trị động kinh. Các thuốc nêu trên đều có cấu trúc hóa học giống nhau nên cơ chế tác dụng cũng như nhau. Tác dụng phụ, triệu chứng ngộ độc của các thuốc này tùy theo liều sử dụng. Cơ chế tác động của nhóm benzodiazepin thông qua tác động vào ba receptor đặc hiệu ở màng tế bào thần kinh. Một số tác động liên hệ kênh GABA, một số khác

lại tác động lên kênh natri hoặc các receptor calci - calmodulin. Các thuốc nhóm benzodiazepin được chọn để điều trị trạng thái động kinh, động kinh liên tục và các cơn động kinh kéo dài. Một số tác giả coi đây là thuốc để điều trị các tình trạng động kinh mạn tính. Liều tùy thuộc từng loại thuốc. Hiện tượng quen thuốc có thể xảy ra ở 50% trường hợp sau 6 tuần điều trị và biểu hiện bằng việc cơn động kinh xuất hiện trở lại. Lúc này tăng liều sẽ dẫn đến xuất hiện các tác dụng không mong muốn hoặc ngộ độc. Ngừng thuốc đột ngột sẽ có nguy cơ gây các cơn động kinh (hội chứng cai).

Bảng 7.2. Đặc trưng dược lý các thuốc kháng động kinh thế hệ mới

Tên gốc và tên thương mại	Thời gian bán hủy (giờ)	Liều trẻ em (TE)/người lớn (NL)	Nồng độ huyết thanh	Chỉ định
Lamotrigin (Lamictal)	29	TE: 2 - 15 mg/kg 1 - 5 mg/kg NL: 100-200 mg (chia 2 lần/ ngày)	Không hữu ích	Cơn toàn thể, cơn cục bộ
Vigabatrin (Sabril)	4 - 7	TE: 40 mg/kg NL: 1-3 mg/ ngày (chia 2 ln)	Không hữu ích	ĐK cục bộ và triệu chứng
Gabapentin (Neurontin)	5-9	NL: 900-3600 mg/ngày (3 lần)	Không hữu ích	ĐK cục bộ và toàn thể
Oxcarbazepin (Trileptal)	8-13	NL: 600-2400 mg/ngày TE: 10-30 mg/kg (chia 2 lần)	13-24 umol/l.	. Không dung nạp với carbamazepin . ĐK cục bộ và toàn thể
Topiramat (Topamax)	18-23	TE: 6 mg/kg/ngày NL: Bắt đầu:25-50 mg Sau:200-400 mg/ngày (chia 1 - 2 lần)	Không hữu ích	ĐK kháng thuốc người lớn cục bộ
Levitiracetam (Keppra)	3-6	1000- 3000mg/ngày	Không hữu ích	Tất cả các loại ĐK
Tiagabine (Gabitril)	7-9h	15-50 mg /kg (chia 3 lần)	Chưa có thông tin	ĐK kháng thuốc người lớn. Cơn cục bộ và cơn toàn thể.

Chú thích: TE: Trẻ em; NL: Người lớn

Vigabatrin (GVG, Sabril) có tác dụng úc chế không hồi phục GABA-transaminase dẫn đến tăng GABA trong các mô của động vật thực nghiệm. Vigabatrin có tác dụng điều trị động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ em, đặc biệt là hội chứng West. Hiện nay người ta rất hạn chế sử dụng loại thuốc này do tác dụng không mong muốn là giảm thị lực hình ống không triệu chứng, do vậy cần đo thị trường trước khi điều trị và cứ 6 tháng phải kiểm tra lại thị trường một lần.

Lamotrigin (LTG, Lamictal) được phát hiện tình cờ trong khi nghiên cứu các rối loạn chuyển hóa folat do dùng phenytoin và phenobarbital. Lamictal có thể dùng điều trị cho mọi thể động kinh đặc biệt các động kinh toàn bộ nguyên phát và triệu chứng. Thuốc dễ dung nạp, tác dụng không mong muốn duy nhất có thể gặp là ngứa da, nhất là khi phối hợp với natri valproat, cần tăng liều rất từ từ trong khi điều trị.

Gabapentin (GPT, Neurontin) được chỉ định điều trị các thể động kinh ở người lớn và trẻ nhỏ nhưng chống chỉ định trong điều trị động kinh cơn vắng (làm cơn nặng lên). Hiệu quả điều trị phụ thuộc liều, dễ dung nạp, không chuyển hóa ở gan nên không có hiện tượng tương tác thuốc.

Tiagabine (TGB, Gabitril) là thuốc úc chế tái bắt giữa chất dẫn truyền thần kinh hệ GABA. Thuốc không có tác dụng cảm ứng men nhưng bị tăng thải trừ bởi các thuốc cảm ứng men khác. Chỉ định dùng thuốc trong các thể động kinh cục bộ.

Topiramate (TPM, Epitomax) là thuốc úc chế men anhydrase carbonic. Có tác dụng điều trị động kinh toàn bộ và cục bộ. Cần tăng liều rất từ từ (tránh gây rối loạn tập trung, khó nói). Chống chỉ định ở bệnh nhân có sỏi thận. Có thể gây chán ăn từ đó gây sút cân.

Levetiracetam (LVT, Keppra) là dẫn chất của piracetam cơ chế tác dụng chưa rõ. Dễ dung nạp, phổ hoạt động rộng, đặc biệt hiệu quả trong động kinh giật cơ.

Felbamate (FBM, Taloxa) là dẫn xuất của carbamat. Cơ chế đa dạng. Tác dụng không mong muốn gồm viêm gan do nhiễm độc, loạn sản tủy nặng. Chủ yếu dùng điều trị các cơn động kinh của hội chứng Lennox-Gastaut.

Ngoài các thuốc nêu trên, ngày nay một số thuốc kháng động kinh đang được nghiên cứu trên thực nghiệm: Logisamon, remacemid, ralitolin, pregabalin.

ĐIỀU TRỊ BẰNG CHẾ ĐỘ ĂN

Một số tác giả thấy chế độ ăn nghiêm ngặt gồm nhiều mỡ, ít hydrat carbon và ít protein tạo ra một tình trạng tăng keton có tính chất kháng động kinh. Tuy nhiên chỉ định điều trị bằng chế độ ăn chỉ rất hạn chế (do có nhiều tác dụng không mong muốn không thể tránh khỏi) ở một số thể động kinh nặng hoặc động kinh kháng thuốc ở trẻ nhỏ. Cơ chế của loại điều trị này chưa biết rõ.

Tóm lại, động kinh là một tình trạng bệnh lý mạn tính, hiện có nhiều thuốc có hiệu quả có thể không chế cơn động kinh. Điều quan trọng là phải chẩn đoán chính xác, chỉ định thuốc đúng thể, liều hợp lý, có sự phối hợp tốt giữa thầy thuốc và người bệnh trong việc theo dõi và điều trị bệnh. Nếu đảm bảo được các nguyên tắc cơ bản trong điều trị thì khoảng 70-80% cơn động kinh có thể kiểm soát được bằng thuốc.

PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ ĐỘNG KINH Ở TRẺ EM DƯỚI 10 TUỔI

Đại cương

Phẫu thuật điều trị động kinh là một phẫu thuật chức năng: giới hạn khu vực phát sinh động kinh và thể tích tổ chức não lấy đi phải được xác định thật chính xác. Ở trẻ em, việc này thực hiện nhờ ghi điện não đồ có điện cực đặt trên da đầu và trong hộp sọ. Các kết quả phẫu thuật liên quan mật thiết với sự lựa chọn bệnh nhân chặt chẽ. Do vậy, cần cân nhắc kỹ từng trường hợp cụ thể khi chỉ định phẫu thuật. So với người lớn, trẻ em có điểm khác biệt là đang trong giai đoạn hoàn thiện chức năng của não. Rõ ràng ở trẻ có sự đan xen giữa một bên là các chức năng nhận thức và khả năng học tập và bên kia là các cơn động kinh lặp lại trên lâm sàng hoặc dưới dạng trạng thái điện học. Ngày nay, người ta đã xác định được động kinh tác động vào những khu vực não chỉ huy ngôn ngữ, nếu xuất hiện sớm, sẽ dẫn đến chậm hoặc không phát triển ngôn ngữ, nếu xuất hiện muộn hơn sẽ gây thoái hoá ngôn ngữ (hội chứng Landau - Kleffner) hoặc dẫn đến sự phát triển ngôn ngữ ở các vùng não tương ứng bên bán cầu đối diện - "tính mềm dẻo" (Vicari và cs, 2000; Hertz - Pannier và cs, 2002). Các nghiên cứu ban đầu thực hiện trên quần thể 70 trẻ em được phẫu thuật cắt một bán cầu cho thấy khả năng xã hội hoá và sự phát triển các chức năng cao cấp của não tỷ lệ nghịch với tuổi của trẻ khi phẫu thuật (Bulteau và cs, 2002). Do vậy, yếu tố thời gian và tuổi là các dữ kiện quan trọng cần cân nhắc khi quyết định phẫu thuật. Đây là lý do tại sao sau khi đã trình bày các bước cần thực hiện trước mổ, bệnh nhân sẽ được chia thành hai nhóm khác nhau theo lứa tuổi để phẫu thuật: phẫu thuật ở trẻ nhũ nhi (trẻ dưới ba tuổi) và phẫu thuật ở trẻ nhỏ từ 3 đến 10 tuổi.

Các thủ tục cần làm trước mổ

Thăm dò nội khoa để định vị mèo hoặc các ổ sinh động kinh cũng như xác định nguyên nhân động kinh là việc làm không thể thiếu được đối với phẫu thuật động kinh.

Định vị các ổ gây động kinh

Ổ gây động kinh là *thể tích vỏ não liên quan tới điểm khởi đầu và các đường phóng chiếu tức thời của các cơn động kinh* (Penfield và Jasper, 1954). Xác định ổ động kinh chủ yếu dựa vào ghi điện não đồ video trong thời gian dài (từ 2 đến 10 ngày liên tục) giúp thiết lập mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng

và điện sinh lý và cho phép định khu tổn thương theo diễn biến của cơn động kinh. Để định vị chính xác và khả thi, các điện cực phải được đặt trên da đầu theo sơ đồ Quốc Tế 10/20 (Jasper, 1950). Ghi điện não phải được thực hiện ít nhất trong một chu kỳ thức - ngủ vì giấc ngủ là một yếu tố hoạt hoà cơn động kinh ở tất cả các định khu khác nhau, đặc biệt là các động kinh thuỷ trán ở trẻ em. Không thể thiếu được sự hiện diện của cha mẹ trẻ khi ghi điện não vì họ có kinh nghiệm biết khi nào bắt đầu các cơn động kinh. Trong trường hợp động kinh đa hình thái, đứa trẻ phải được lưu lại thêm một thời gian đủ để ghi được tất cả các loại cơn. Việc sử dụng phần mềm phát hiện cơn động kinh rất hữu ích vì cho phép dõi chiếu các cơn động kinh với các phóng lực dưới lâm sàng - những biểu hiện này dễ bị bỏ qua nhất là trong giấc ngủ ban đêm. Khi các cơn động kinh chưa rõ ràng, cần phải quan sát tận mắt các cơn động kinh cùng với sự hiện diện của cha mẹ trẻ. Trong một số trường hợp động kinh thái dương, cấy một điện cực vào gần các cấu trúc hồi hải mã qua lỗ bầu dục (Wieser và Siegel, 1991) cho phép nhận được các thông tin về mối liên quan của phần giữa hồi hải mã với sự khởi phát và diễn tiến của cơn động kinh.

Tim nguyên nhân động kinh

Dựa vào hỏi bệnh, khám lâm sàng thần kinh và da, chụp cắt lớp vi tính và nhất là chụp cộng hưởng từ sọ não (nếu trẻ còn nhỏ và không hợp tác bắt buộc phải gây mê để nhầm thu được những hình ảnh có chất lượng tốt). Các bất thường trên phim đôi khi rất rõ (tràn dịch não một bên) hoặc rất kín đáo ví dụ như dày một hốc não hoặc mất sự phân cách chất trắng và chất xám. Chụp cắt lớp vi tính hữu ích khi chúng ta tìm các nốt vôi hoá (bệnh Sturge Weber, bệnh Bourneville). Các nguyên nhân khác nhau theo tuổi, sẽ được mô tả chi tiết ở phần sau.

Các chỉ định phẫu thuật

Cần phân biệt hai loại phẫu thuật: phẫu thuật điều trị bệnh và phẫu thuật tạm thời. Hai kỹ thuật phẫu thuật để điều trị bệnh được chỉ định dựa trên định khu và phạm vi của các ổ động kinh là cắt bỏ một phần giải phẫu của não hoặc cắt các đường liên hệ tối đa tới toàn bộ một bán cầu (cắt một bán cầu).

Phẫu thuật cắt bỏ một phần não

Phẫu thuật này lấy đi ổ động kinh, có nghĩa là lấy đi điểm bắt đầu của các cơn động kinh và các đường phóng chiếu tức thời.

Cắt tổ chức não đơn thuần: Điều này có thể thực hiện được nếu thấy có mối tương quan về giải phẫu giữa triệu chứng của cơn động kinh, hình ảnh điện não đồ với các dữ liệu chẩn đoán hình ảnh hoặc nếu ổ động kinh nằm ở xa các khu vực chức năng hay nếu tổn thương giải phẫu có ranh giới rõ. Trong thực hành, trường hợp này thường gặp ở động kinh mặt trong và cực của thuỷ thái dương

hoặc những loại động kinh thái dương có phạm vi lan rộng hơn bên bán cầu không ưu thế. Đây cũng là trường hợp u mạch Sturge Weber ở các thuỷ hoặc nằm dưới vỏ một bán cầu vì giới hạn giải phẫu của tổn thương thường trùng với giới hạn của ổ động kinh.

Cắt tổ chức não kèm theo các thăm dò trong khi phẫu thuật: Các thăm dò này bắt buộc phải thực hiện khi không có sự tương đồng về giải phẫu giữa các kết quả thăm dò khác nhau thực hiện trước khi phẫu thuật và/hoặc khi ổ động kinh nằm gần các vùng não có chức năng quan trọng làm bệnh nhân có nguy cơ bị thiếu sót thần kinh nặng sau phẫu thuật. Tình huống này liên quan đến phần lớn các loại động kinh triệu chứng có tổn thương nằm ngoài thuỷ thái dương cũng như tất cả các động kinh căn nguyên ẩn. Nguyên tắc của thăm dò có xâm phạm là ghi các cơn động kinh bằng các điện cực đặt trong não. Phương pháp này có mục đích: thứ nhất, để xác định ranh giới và định khu chính xác vùng sinh ra động kinh, thứ hai là thực hiện vẽ sơ đồ chức năng cho phép định khu các vùng cảm giác, vận động và ngôn ngữ cần được bảo vệ khi phẫu thuật.

Hai phương pháp cấy điện cực có thể thực hiện được là định vị, cấy các bản điện cực dưới màng cứng và đặt các điện cực vào sâu trong não qua phẫu thuật mở hộp sọ.

- Phương pháp điện não đồ định vị đã được Bancaud và Talairach phát triển khi điều trị những bệnh nhân người lớn (Talairach và cs, 1974). Nguyên tắc của phương pháp này là cấy các điện cực vào sâu trong não qua các lỗ khoan sọ và đặt ở những cấu trúc giải phẫu được xác định trước khi phẫu thuật để kiểm chứng giả thuyết về điểm khởi đầu và sự lan tỏa của các cơn động kinh. Đầu tiên, việc đổi chiếu giải phẫu được thực hiện nhờ vào khung Talairach và cấy điện cực sẽ thực hiện sau chụp động mạch để đổi chiếu các đường đi của mạch máu. Hiện nay, kết quả của cộng hưởng từ và robot cho phép tránh được chụp mạch và việc sử dụng khung Talairach. Các điện cực có thể được lưu lại tối đa trong hai tuần và phẫu thuật được thực hiện sau tối thiểu là 15 ngày. Kỹ thuật này rất phù hợp để thăm dò các động kinh của thuỷ thái dương và của các khu vực mặt trong não. Tuy nhiên, kỹ thuật này không thực hiện được ở những trẻ quá nhỏ vì hộp sọ quá mảnh để có thể cố định chính xác các điện cực (hình 7.2).

Cấy các điện cực trong hộp sọ qua phẫu thuật mở sọ có thể thực hiện được ở tất cả các lứa tuổi. Kỹ thuật bao gồm cấy các bản điện cực dưới màng cứng (cho phép thăm dò bề mặt não) và các điện cực sâu trong não (cho phép thăm dò các khu vực sâu). Các điện cực này có thể được cấy dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc dưới sự giúp đỡ của hệ thống định vị thần kinh. Các bản điện cực cho phép vẽ một bản đồ rất hoàn chỉnh về các khu vực chức năng vận động, cảm giác và ngôn ngữ (Jayakar và cs, 1992). Kỹ thuật này dựa trên kích thích hai điện cực kề nhau bằng các chuỗi kích thích hoặc các kích thích đơn độc với tần số nhanh (50Hz), cường độ tăng dần. Đối với chức năng ngôn ngữ, thường sử dụng các chuỗi kích thích kéo dài 5 giây. Bệnh nhân được yêu cầu đếm to thành tiếng và

kích thích này sẽ làm ngừng hoặc thay đổi ngôn ngữ. Để định khu các vùng cảm giác, vận động người ta dùng các kích thích đơn độc hoặc các chuỗi kích thích trong vòng 3 giây. Đáp ứng là bên đối diện với kích thích co một nhóm cơ hoặc có cảm giác dị cảm. Tính chính xác của đáp ứng được xác định bằng khoảng cách giữa hai điện cực (1 cm). Các điện cực được để nguyên vị trí trong ít nhất 5 đến 10 ngày và sẽ được lấy ra trong khi phẫu thuật điều trị động kinh.

Trái

Phải



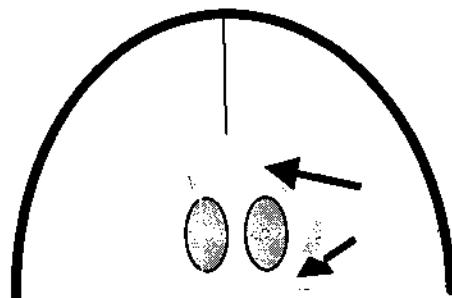
Hình 7.2. Các điện cực đặt trong điện não để định vị

Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật, nào tuỳ theo từng trường phái nhưng đều phải căn cứ vào tuổi của bệnh nhân và định khu của ổ động kinh.

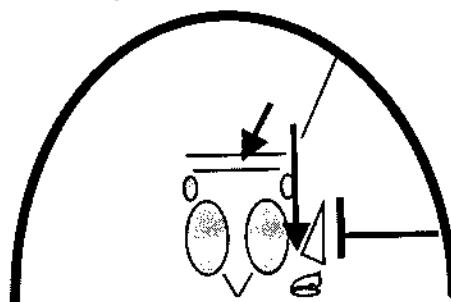
Ghi điện não của các cơn động kinh trong sọ và đối chiếu với các vùng chức năng cho phép xác định chính ranh giới khu vực sinh động kinh và khả năng phẫu thuật giúp tránh được các thiếu sót thần kinh sau phẫu thuật.

Phẫu thuật cắt các đường liên hệ

Phẫu thuật cắt bán cầu chức năng (Fohlen và cs, 1998; Delalande và cs, 2000; Villemure và cs, 2000) là cắt toàn bộ các đường ly tâm của bán cầu và để lại hệ thống tưới máu của bán cầu đó (hình 7.3 và 7.4). Phẫu thuật này có xu hướng thay thế cho việc lấy đi một bán cầu (phẫu thuật cắt bỏ một bán cầu) vì phẫu thuật đó để lại một khoảng chết rất lớn dẫn đến các biến chứng sau này. Các can thiệp này được chỉ định khi động kinh liên quan đến toàn bộ một bán cầu và bán cầu đó không còn hoạt động chức năng. Các thiếu sót thần kinh tồn tại trước khi phẫu thuật (liệt nửa người, bán manh) có thể không hoặc ít được cải thiện bằng phẫu thuật này nhưng khả năng di lại của bệnh nhân vẫn được bảo tồn. Khó khăn là ở chỗ phải đảm bảo chắc chắn loại động kinh được phẫu thuật chỉ xảy ra một bên và bán cầu bên đối diện phải hoàn toàn bình thường. Phẫu thuật cắt đường liên hệ có thể khu trú hơn với mục đích bảo tồn hoạt động chức năng của khu vực trung tâm hoặc để bảo tồn những thùy não không bị ảnh hưởng trong cơn động kinh mặc dù loại động kinh đó khá lan tỏa.



Hình 7.3. Phương pháp cắt bán cầu chức năng đường bên



Hình 7.4. Phương pháp cắt bán cầu chức năng đường dọc

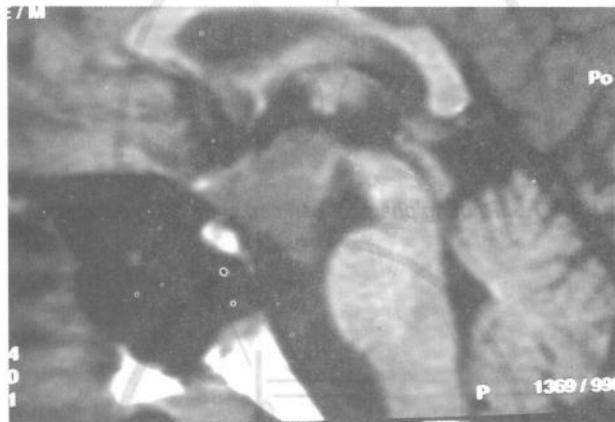
Phẫu thuật các u loạn sản phôi vùng dưới đồi

Các u loạn sản phôi vùng dưới đồi là các dị dạng bẩm sinh của tế bào thần kinh, khu trú ở vùng gian não (đồi thị và các cù nún vú). Đây là một trong những nguyên nhân kháng thuốc với cơn biểu hiện đa dạng kèm theo yếu tố hung cảm (Munari và cs 1995, Kuzniecky và cs 1997), chậm phát triển tâm thần ở các mức độ khác nhau và rối loạn hành vi. Bệnh thường kèm theo dậy thì sớm. Điều trị phẫu thuật các tổn thương nằm trong khu vực này có nhiều nguy cơ vì khu vực này gần thalam não do vậy chỉ thực hiện được bằng phương pháp mới nhờ tiến bộ của các kỹ thuật ngoại khoa. Phương pháp chúng tôi đề xuất (Delalande và cs, 2003) là cắt đứt các đường liên hệ của u loạn sản phôi bằng phương pháp phẫu thuật cổ điển hoặc bằng mổ nội soi (hình 7.5 và hình 7.6).

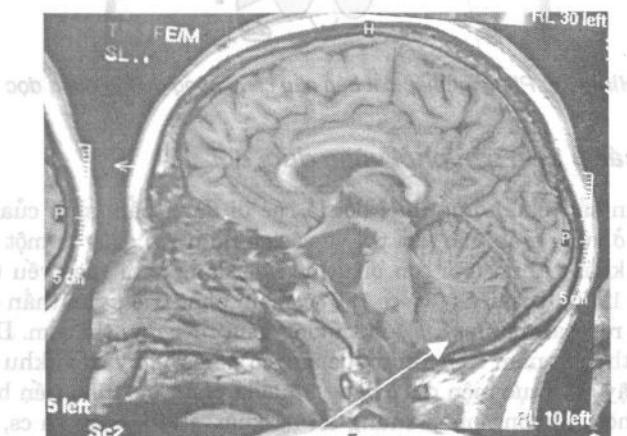
Các phẫu thuật tạm thời

Các phẫu thuật này nhằm mục đích hạn chế sự lan rộng của các phỏng lực động kinh bằng cách cắt đứt một số đường liên hệ. Phẫu thuật cắt thể trai là cắt theo trực dọc hai phần ba trước hoặc toàn bộ thể trai bảo đảm cắt đứt đường phỏng chiếu chủ yếu giữa hai bán cầu. Chỉ định của phẫu thuật này là các loại

động kinh đa ổ hoặc động kinh toàn bộ (hội chứng Lennox - Gastaut, động kinh co thắt ở trẻ kháng thuốc) chủ yếu nhắm vào các cơn động kinh gây ngã (Delalande và cs, 1998; Pinard và cs, 1999). Loại phẫu thuật này không làm nặng bệnh về phương diện tâm lý thần kinh và không gây rối loạn ngôn ngữ nếu nó được thực hiện trước 10 tuổi (Lassonde và Sauerwein, 1991).



Hình 7.5. Bệnh nhân bị u loạn sản phôi vùng dưới đồi trước mổ



Hình 7.6. Bệnh nhân trên sau mổ u loạn sản phôi vùng dưới đồi

Phẫu thuật cắt ngang dưới nhện (Morell và cs, 1989) là phương pháp phẫu thuật cắt các sợi ngắn liên hệ các khu vực khác nhau ở vỏ não, các sợi này được coi là hỗ trợ cho quá trình sinh động kinh, và không xâm phạm đến hệ thống tưới máu của màng nhện cũng như các sợi dài nối vỏ não và khu vực dưới vỏ. Kỹ thuật này ít được thực hiện, chỉ chỉ định một cách chọn lọc cho những thể

động kinh ảnh hưởng đến các khu vực có nhiều hoạt động chức năng (cảm giác, vận động và ngôn ngữ). Hiệu quả của phẫu thuật này là bảo toàn tính toàn vẹn của khu vực và chỉ xoá bỏ khả năng sinh động kinh trong đó có hội chứng Landau - Kleffner (Morell và cs, 1995). Phẫu thuật cắt ngang dưới nhện có thể được thực hiện đơn độc hoặc kết hợp với cắt bỏ tổ chức não. Phẫu thuật này có hiệu quả đối với tổn thương kiểu loạn sản vỏ não.

Phẫu thuật băng tia xạ

Ngoài chỉ định cho u não hoặc một số dạng động - tĩnh mạch não, phẫu thuật băng tia xạ chỉ được sử dụng ở trẻ em trong những trường hợp u loạn sản phôi vùng dưới đồi. Trong một nghiên cứu đa trung tâm của Regis và cs (2000) có 2 trong 5 trường hợp đã khỏi tương đối trong vòng từ 6 đến 30 tháng sau phẫu thuật.

Các chống chỉ định

Khó có thể hệ thống hoá các chống chỉ định. Các bệnh tiến triển về nguyên tắc không được chỉ định ngoại trừ viêm não Rasmussen vì loại này chỉ ảnh hưởng đến một bán cầu nên là một chỉ định tốt của phẫu thuật cắt bán cầu chức năng. Cần thận trọng trong các trường hợp động kinh căn nguyên ẩn vì tỷ lệ thất bại cao hơn cả phẫu thuật động kinh triệu chứng (Wyllie và Comair, 1998). Các loại động kinh da ổ, về nguyên tắc, không phù hợp với loại phẫu thuật cắt bỏ một phần não nhưng trong một số trường hợp (ví dụ: u xơ cù Bourneville) thì việc cắt bỏ ổ động kinh hoạt động mạnh nhất có thể đem lại sự cải thiện bệnh (Koh và cs, 2000).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adamsbaum C, Robain O, Cohen Pa, Delalande O, Fohlen M, KAalifa G (1998). Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly : histological and neuro-imaging correlations. Pediatr Radiol ; 28 (8) : 583-590.
2. Arroyo SA, Sander JWAS (1999). Carbamazepine in comparative trials. Pharmacokinetic characteristics too often forgotten. Neurology 53: 1170- 1174.
3. Bill P, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro C, Kochen S, Saffer D, Moore A (1997) . A double-blind, controlled clinical trial of oxcarbamazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 27: 1995- 2004.
4. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, et al. (2002). Gabapentin versus lamotrigine monotherapy: a double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. Epilepsia 43:993- 1000.
5. Brodie MJ, Oversall PW, Giorgi L, The UK Lamotrigine Elderly Study Group (1999) . Multicentre, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res 37: 81-87.

6. Bulteau C, Delalande O , Fohlen M, Jalin C, Pinard J-M, Castelli N, Delatolas G. (2002). Comportement et cognition chez l'enfant traité par hémisphérotomie. A.N.A.E : 68 : 204-206.
7. Chadwick D, for the Vigabatrin European Monotherapy study group (1999). Safety and efficacy of vigabatrine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Lancet 354:13-19.
8. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jacobsen K (1989). A double-blind study comparing oxcarbamazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 3;70-77.
9. Delalande O, Fohlen M, Jalin C, Pinard J-M, (2000). From hemispherectomy to hemisphérotomie in Epilepsy surgery ed H O Luders 2nd edition Lippincott Williams wilkins 2000 741-746
10. Fohlen M, Delalande O, Jalin C, Pinard J-M, (1998). Neurochirurgie et corps calleux : Chirurgie et épilepsie. Neurochirurgie; 44 suppl 1 : 127-132.
11. Fohlen M, Jalin C.(2003). Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. Neurol Med Chir (Tokyo) 43, 61-68.
12. Fohlen M, Jalin C, Pinard J-M, Delalande O (1998). De l'hémisphérectomie à l'hémisphérotomie. In : Bureau M., Kahane P., Munari C.. Epilepsies partielles graves pharmaco-résistantes de l'enfant : stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux. Paris : John Libbey Eurotext, 231-235.
13. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL, Reynolds EH (1995). Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: A randomised comparative monotherapy trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:44-50
14. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I, Renaux-Kieffer V, Van De Moortele Pf, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan D. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. Brain 125 : 361-372.
15. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. (2001). The teratogenicity of anticonvulsion drugs. N Engl J Med 344:1132-1138
16. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV (1996). Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. Ann Neurol 39:579-584
17. Jasper H EEG and clinical neurophysiology 10 2. 1958
18. Jayakar P, Alvarez La, Duchowny Ms, Resnick Tj (1992). A safe and effective paradigm to functionally map the cortex in childhood. J. Clin Neurophysiol ; Apr ;9 (2) :288-93. 118 Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting Se, Resnick Tj, Alvarez La, Morrison G, Ragheb J, Prats A, Dean P, Gilman J, Duchowny Ms (2000). Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. Epilepsia Sep;41(9):1206-13

19. Kuzniecky R, Guthrie B, Mountz J, Bebin M, Faught E, Gilliam F, Liu Hg (1997). Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartomas in gelastic epilepsy. *Ann Neural* 42; 60-67.
20. Lassonde M, Sauerwein H. et al. (1991). Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy : brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny. *Neuropsychologia* 29 : 481-495.
21. Maehara T, Shimizu H, Oda M, Arai N. (1996). Surgical treatment of children with medically intractable epilepsy--outcome of various surgical procedures. *Neurof Med Chir(Tokyo)May*;36(5):305-9
22. Marson AG, Kadir ZA, Hutton LJ, Chadwick DW (1997). The new antiepileptic drugs: A systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 38:859-880
23. Morell F et al. (1995). Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* ;118 : 1529-1546.
24. Morell F, Walter W.w, Bleck T.P. (1989). Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* ; 70 : 231-239.
25. Munari C, Kahane P. et al (1995). Role of hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study) *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* ; 95 154-160.
26. Paolicchi Jm, Jayakar P, Dean P, Yaylaly I, Morrison G, Prats A, Resnik T, Alvarez L, Duchowny M. (2000). Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology Feb* 8;54(3):642-7
27. Patsalos PN, Froscher W,Pisani F, van Rein CM (2002). Importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 43: 365-385
28. Penfield W., Jasper H. (1954). Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Boston : Little, Brown & Co, 896 p.
29. Perucca E, Beghi E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T (2000). Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 41:107-139
30. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T (2001). Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: Dosage optimisation. *CNS Drugs* 15:609-621
31. Pinard J-M, Delalande O, Soufflet C, Plouin P, Kim Y, Dulac O. (1999). Callosotomy in epilepsies following infantile spasms. *Epilepsia* ;40 : 1727-1734.
32. Ramsay RE (1998). Response to treatment and adverse drug effects in the elderly. *Epilepsy in The Elderly: Current Concepts in Understanding and Treatment*, American Epilepsy Society, CME Monograph, pp 59-64
33. Regis J, Bartolomei F, De Toffol B, Genton P, Kobayashi T, Mori Y, Takkura K, Hori T, Inoue H, Schrottnor O, Pendl G, Wolf A, Arita K, Chauvel P (2000). Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas *Neurosurgery*, vol 47-6 1343-1352
34. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G (1997). Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 38:294-300

35. Vicari S., Albertoni A., Chilosi Am, Cipriani P, Cioni G, Bates E. (2000). Plasticity and reorganization during development in children with early brain injury. *Cortex* 36 (1) : 31-46.
36. Villemure J-G, Vernet O, Delalande O. (2000). Hemispheric disconnection: callosotomy and hemispherotomy. In : Cohadon F., ed. *Advances and technical standards in neurosurgery*. Vienne: 26 : 25-78.
37. Wide K, Winbladh B, Kallen B (2002). Major congenital malformations after intrauterine exposure to antiepileptic drugs especially carbamazepine and valproic acid. *Abstract Epilepsia* 43:159 Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C. (1974). Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthode stéréotaxique et résultats thérapeutiques. *Neurochirurgie*, 20 (suppl 1) : 183-213.
38. Wieser Hg, Siegel Am Analysis of foramen ovale electrode-recorded seizures and correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. *Epilepsia* ; 32 (6) : 838-50. 1991
39. Wyllie E, Comair Yg et al (1998). Seizure outcome after Epilepsy Surgery in Children and Adolescents Ann Neurol. ; 44 :740-748.
40. Wyllie E, Comair Yg, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggery P (1998). Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol* Nov;44(5): 740-8

Chương VIII. **Trạng thái động kinh**

ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

Định nghĩa

Trạng thái động kinh (TTĐK) là hiện tượng lặp lại các cơn động kinh sau một khoảng thời gian ngắn, trong cơn có biến đổi ý thức và/hoặc có các triệu chứng thần kinh nói lên tình trạng mệt mỏi của các tế bào thần kinh ở vỏ não do các phỏng lực động kinh gây ra. Đây là những hội chứng điện sinh lý-lâm sàng phản ánh mức độ nặng nhất của động kinh. Về lý thuyết, “triệu chứng của các trạng thái động kinh cũng phong phú như các cơn động kinh” (Gastaut, 1967).

Vào giữa thế kỷ thứ XIX, trạng thái động kinh được định nghĩa là sự lặp lại liên tục của các cơn co giật với khoảng cách đủ ngắn có thể nguy hiểm đến tính mạng do các rối loạn thần kinh thực vật và trạng thái hôn mê gây ra bởi cơn động kinh: “ Đó là trường hợp khi một cơn này chưa kết thúc, cơn khác đã lai bắt đầu, cơn nọ nối tiếp cơn kia, nhiều đến nỗi ta có thể đếm được 40 - 60 cơn liên tục không ngừng. Đó là tình trạng bệnh nhân mà ta thường gọi với nhau là “états de mal”- trạng thái bệnh”. (Calmeil, 1824).

Định nghĩa “hạn chế” và “cứng nhắc” này đã được H. Gastaut phát triển tại Hội nghị tại Marseille năm 1967. Theo tác giả, trạng thái động kinh “là cơn động kinh tồn tại đủ lâu (cơn kéo dài) hoặc lặp lại với khoảng cách đủ ngắn để tạo nên một tình trạng động kinh cố định và bền vững”. Đây là một định nghĩa có tính ngữ nguyên học vì từ “trạng thái” (état) có nghĩa là một tình trạng cố định và bền vững, trong khi từ “bệnh” (mal) ở đây tức là muốn nói đến động kinh. Trên thực tế thế nào là đủ dài để coi tình trạng bệnh này là “cố định và bền vững” vẫn chưa được định nghĩa rõ ràng. Nhiều tác giả quan niệm cơn động kinh gọi là dài khi diễn ra từ 10 phút đến 30 phút. Nếu là các cơn động kinh hàng loạt, ít nhất có 2 cơn trở lên kèm với sự rối loạn ý thức hoặc các dấu hiệu thần kinh khu trú giữa các cơn thì cũng được gọi là trạng thái động kinh. Thuật ngữ “động kinh liên tục” (các cơn xuất hiện liên tiếp), mặc dù có thể không luôn rối loạn ý thức giữa các cơn nhưng vẫn phải được coi như trạng thái động kinh để có thái độ xử trí kịp thời vì đây là dấu hiệu báo động nhanh chóng dẫn đến trạng thái động kinh thực thụ.

Phân loại trạng thái động kinh

Trong vòng ba thập kỷ qua, nhiều bảng phân loại trạng thái động kinh đã được đề xuất. Cho đến nay, chưa có một bảng phân loại nào được coi là hoàn thiện. Một số bảng phân loại không đánh giá đúng mức sự phức tạp của các hiện

tương xảy ra trong cơn do cho rằng các trạng thái động kinh chỉ đơn giản là sự nối tiếp của các cơn động kinh. Những bảng phân loại khác, do quá chi tiết nên không sử dụng được rộng rãi mà chỉ có thể dùng cho các chuyên gia động kinh.

Phân loại trạng thái động kinh dựa trên bảng phân loại các cơn động kinh

Bảng phân loại các trạng thái động kinh dựa trên bảng phân loại các cơn động kinh được Gastaut đưa ra năm 1983. Ưu điểm của bảng phân loại này (bảng 8.1) là giúp phân loại một cách dễ dàng phân lớn các trường hợp do đơn giản dễ thực hiện và lúc này trạng thái động kinh phải được coi như một triệu chứng chứ không phải là một bệnh. Tuy nhiên, bảng phân loại này cũng có những hạn chế không thể phủ nhận. Trên thực tế, các trạng thái động kinh không đơn thuần chỉ là sự chồng chéo của các loại cơn mà còn là những thực thể riêng biệt bao gồm triệu chứng lâm sàng, tiên lượng, bệnh nguyên và phương pháp điều trị khác nhau một cách căn bản. Mặt khác, bảng phân loại này không tính đến tuổi xuất hiện trạng thái động kinh và bệnh cảnh lâm sàng xuất hiện trạng thái động kinh. Đây là những yếu tố rất quan trọng dẫn đến các thể lâm sàng khác nhau. Ví dụ : Trạng thái váng ý thức hiếm khi đơn thuần chỉ là sự chồng chéo của các cơn váng ý thức nhưng lại thường dẫn đến một tình trạng lú lẫn kéo dài và tiên lượng khác hẳn nhau tùy theo tuổi của bệnh nhân. Nếu xuất hiện ở trẻ em trạng thái váng ý thức tiên lượng sẽ "lành tính" hơn nhiều khi xuất hiện ở người già do ở người cao tuổi, trạng thái váng ý thức chỉ thường xảy ra trên một bệnh não mạn tính gây động kinh. Một điểm hạn chế nữa của bảng phân loại dựa theo cơn là một số trạng thái động kinh không tương đương với bảng phân loại các cơn và tạo nên các thể lâm sàng riêng. Ví dụ như trạng thái động kinh dưới lâm sàng hay còn được gọi là trạng thái động kinh "kín đáo" (subtle status epilepticus) là giai đoạn tiếp theo một trạng thái động kinh cơn lớn nồng. Cuối cùng, một số thể chỉ gặp trong các bệnh cảnh rất đặc biệt, ví dụ như trạng thái động kinh tăng trương lực của hội chứng Lennox-Gastaut.

Phân loại trạng thái động kinh dựa trên bảng phân loại hội chứng động kinh

Bảng phân loại hội chứng của các trạng thái động kinh rút ra từ bảng phân loại hội chứng động kinh năm 1989 đã được Shorvon đưa ra năm 1994. Các trạng thái động kinh được xếp loại dựa trên ba mục: biểu hiện lâm sàng (rút ra từ bảng phân loại cơn), tuổi xuất hiện và thể hội chứng động kinh (nếu có) trong đó có trạng thái động kinh. Bảng phân loại này nêu được tính đa dạng của các tình huống lâm sàng trong đó có trạng thái động kinh. Tuy nhiên, sử dụng bảng phân loại này rất hạn chế do khá phức tạp.

Bảng 8.1. Bảng phân loại trạng thái động kinh dựa trên bảng phân loại các cơn động kinh (theo Gastaut, 1983)

Các cơn động kinh	Các trạng thái động kinh
Cơn toàn bộ	Trạng thái động kinh bộ
Cơn trắng	Trạng thái trắng (trạng thái động kinh cơn nhỏ)
Cơn động kinh giật cơ	Trạng thái động kinh giật cơ
Cơn co giật	Trạng thái co giật
Cơn tăng trương lực	Trạng thái động kinh tăng trương lực
Cơn tăng trương lực-co giật	Trạng thái động kinh tăng trương lực-co giật
Cơn mất trương lực	Trạng thái động kinh mất trương lực
Cơn cục bộ (đ)	Các trạng thái động kinh cục bộ
Cơn cục bộ đơn giản	Trạng thái động kinh cục bộ đơn giản
với triệu chứng vận động	Trạng thái động kinh cục bộ đơn giản vận động
với triệu chứng cảm giác hoặc giác quan	Trạng thái động kinh cục bộ đơn giản cảm giác, giác quan
với triệu chứng thực vật	Trạng thái động kinh cục bộ đơn giản với triệu chứng thực vật
với triệu chứng tâm thần	Trạng thái động kinh cục bộ đơn giản với triệu chứng tâm thần
Cơn cục bộ phức tạp	Trạng thái động kinh cục bộ phức tạp
Cơn cục bộ toàn bộ hoá thứ phát	Trạng thái động kinh cục bộ toàn bộ hoá thứ phát
Cơn không xếp loại được	Trạng thái động kinh không xếp loại được

Bảng phân loại "thực hành" các trạng thái động kinh.

Đứng trước một trạng thái động kinh, có hai câu hỏi đặt ra cho người thầy thuốc đó là chẩn đoán xác định và tiên lượng. Trong đa số các trường hợp, chẩn đoán xác định được giải quyết dựa trên đổi chiều triệu chứng lâm sàng với kết quả điện não đồ. Vấn đề được đặc biệt quan tâm tiếp theo là phải tiên lượng ngay một số thể để cất cơn kịp thời nhằm bảo tồn những chức năng sống còn cho người bệnh. Người ta thấy rằng những trạng thái động kinh càng khó tiên lượng bao nhiêu thì chẩn đoán lại dễ dàng bấy nhiêu và ngược lại những thể có tiên lượng khả quan hơn thì việc chẩn đoán lại không đơn giản.

Có thể dễ dàng đưa ra một phân loại trong thực hành các trạng thái động kinh nếu chỉ quan tâm đến có *co giật* (chẩn đoán dễ nhưng tiên lượng nặng) hay *không co giật* (chẩn đoán khó nhưng tiên lượng tương đối lành tính), bất kể là động kinh toàn bộ hay cục bộ. Động kinh không co giật lại được chia thành: *không co giật-kèm lú lẩn* và *không co giật-không lú lẩn* (bảng 8.2).

Bảng 8.2. Bảng phân loại thực hành các trạng thái động kinh được đơn giản hoá, liên quan đến chẩn đoán xác định và tiên lượng tức thì (theo Thomas, 2002)

Thể của trạng thái động kinh	Chẩn đoán	Tiêu lượng
Các trạng thái động kinh co giật (CB, TB, CBTBH)	—	+++
Trạng thái động kinh toàn thể co cứng - co giật (TB)	—	+++
Trạng thái động kinh co cứng - co giật do toàn thể hoá thứ phát (CBTBH)	—	+++
Trạng thái động kinh cục bộ vận động, có hoặc không hành trình Jackson (CB)	—	++
Trạng thái động kinh tăng trương lực (TB)	+/_	++
Trạng thái động kinh giật cơ (TB)	+/_	—
Hội chứng Kojewnikow (động kinh cục bộ liên tục) (CB)	+	—
Các trạng thái động kinh không co giật (CB, TB)	+++	—
Trạng thái động kinh không co giật không thay đổi ý thức (triệu chứng cảm giác, thị giác, thất ngôn ...) (CB)	+++	—
Trạng thái động kinh không co giật kèm lú lẫn (có thay đổi ý thức)	+++	—
Trạng thái vắng (TB)	+++	—
Trạng thái động kinh cục bộ phức tạp thuỷ thai dương (CB)	+++	++
Trạng thái động kinh cục bộ phức tạp thuỷ trán (CB)	+++	?

Chú thích: Trạng thái động kinh “kín đáo”(TB)

TB: Toàn bộ; CB: Cục bộ; CBTBH : Cục bộ toàn bộ hóa

NHỮNG TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH CẦN TIỀN LƯỢNG NGAY

Nhóm này bao gồm tất cả các trạng thái động kinh toàn bộ hoặc cục bộ có co giật, trạng thái động kinh giật cơ và hội chứng Kojewnikow. Các trạng thái động kinh này, dễ chẩn đoán, nhưng dễ gây nguy hiểm tính mạng và nhanh chóng ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của não, vì vậy, cần điều trị càng nhanh càng tốt.

- *Trạng thái động kinh toàn thể tăng trương lực- co giật*

- *Triệu chứng lâm sàng và tiến triển:* Đặc trưng lâm sàng của trạng thái động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật là co cứng và/hoặc co giật cơ, liên tục hoặc ngắn quãng phối hợp với sự biến đổi ý thức rõ ràng. Hình ảnh điện não đồ đặc trưng là các hoạt động kịch phát xuất hiện cả ở hai bên mặc dù thường không đối xứng.

Các trạng thái động kinh tăng trương lực-co giật có thể toàn thể ngay từ đầu. Loại này xảy ra trong bối cảnh của động kinh toàn thể vô căn hoặc một bệnh ngộ độc, rối loạn chuyển hóa của hệ thần kinh trung ương. Các trạng thái

động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật thường gặp do toàn thể hoại trú phát và thường là triệu chứng của một tổn thương não khu trú cấp tính ở vùng trước trán hoặc vùng trán. Mặt khác, loại này thể nằm trong diễn biến của động kinh cục bộ triệu chứng hoặc cẩn nguyên ẩn.

Trạng thái động kinh thường xảy ra sau một giai đoạn tiền triệu trong đó các cơn động kinh tăng lên về tần số và mức độ trầm trọng; các cơn động kinh biến đổi dần khi trạng thái động kinh tiến triển. Giai đoạn co cứng trở nên dài hơn, các cơn giật cơ của giai đoạn co giật trở nên không rõ nữa và ngắn hơn. Sau khoảng 30 đến 45 phút có cơn liên tục, các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật xuất hiện: nhịp tim nhanh hoặc loạn nhịp nhanh, tăng huyết áp, tăng thân nhiệt, ngừng thở, giãn đồng tử, vã mồ hôi, tăng tiết phế quản và nước bọt. Các rối loạn thần kinh thực vật kết hợp với phù não tạo nên một vòng xoắn bệnh lý làm các cơn động kinh càng kéo dài. Giai đoạn này thường có rối loạn ý thức nặng nề, phản xạ đồng tử với ánh sáng và phản xạ giác mạc có thể bị mất, có dấu hiệu Babinski một hoặc hai bên. Khi các cơn động kinh khởi đầu bằng cơn cục bộ, thường thấy có thiếu sót vận động trong giai đoạn giữa các cơn. Thiếu sót này nặng dần khi trạng thái động kinh tiến triển. Các tổn thương do thiếu oxy và thiếu máu không hồi phục do các cơn động kinh lặp đi lặp lại, bắt đầu xuất hiện từ phút thứ 60 kể từ cơn đầu tiên. Như vậy, nếu trạng thái động kinh không được khống chế trước khoảng thời gian này sẽ dẫn đến các di chứng thần kinh. Cuối cùng, nếu trạng thái động kinh tiếp tục kéo dài sẽ xuất hiện hiện tượng “phân ly điện – cơ học”: hình ảnh hoạt động kịch phát trên điện não rất nặng nề trong khi các dấu hiệu co giật trên lâm sàng có vẻ “giảm đi”. Bản chất của hiện tượng này là nhu mô não bị tổn thương không thể truyền các thông tin vận động đến hệ cơ vận.Thêm vào đó, rối loạn ý thức và thần kinh thực vật che phủ hầu như toàn bộ triệu chứng lâm sàng trong cơn làm các triệu chứng này ngày càng trở nên kín đáo, thường chỉ hạn chế ở co cứng cơ thân minh, nhăn cầu đảo ngược thoảng qua hoặc các triệu chứng thần kinh thực vật nặng lên nhất thời. Lúc này, các cơn động kinh chỉ có thể đánh giá được bằng cách ghi điện não đồ.

Trạng thái động kinh “kín đáo” xảy ra có thể là giai đoạn muộn của trạng thái động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật trầm trọng, nhưng cũng có thể là do bệnh không được điều trị đầy đủ. Khi được điều trị bằng các thuốc cấp cứu, các triệu chứng vận động sẽ được khống chế đầu tiên. Qua đây chúng ta thấy rõ để phát hiện trạng thái động kinh kín đáo, cần theo dõi điện não đồ liên tục và rộng rãi những trạng thái động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật có vẻ như đã được khống chế trên lâm sàng. Đây là nguyên tắc bắt buộc nếu bệnh nhân không tỉnh táo trở lại sau cắt cơn 30 phút. Khi rối loạn ý thức không đi kèm với các triệu chứng lâm sàng của cơn động kinh, ghi điện não cho phép phân biệt giữa rối loạn ý thức do thuốc với lú lẫn kéo dài sau cơn hoặc một trạng thái động kinh dưới lâm sàng.

Tiến triển tự phát của trạng thái động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật trầm trọng là tử vong do suy hô hấp và tuần hoàn trong bệnh cảnh suy đa

phủ tạng và rối loạn nước điện giải nặng (hạ đường huyết, hạ natri máu, nhiễm toan chuyển hoá hoặc hỗn hợp, tăng hoặc hạ kali máu, tan cơ, suy thận chức năng, suy tế bào gan, phù phổi, rối loạn đông máu do tiêu thụ). Ngày nay, nhờ tiến bộ của các phương pháp hồi sức cấp cứu và các thuốc kháng động kinh tỷ lệ tử vong đã làm giảm xuống khoảng 5 đến 20% các trường hợp và trước hết là đối với các đối tượng lớn tuổi và các động kinh triệu chứng mới xuất hiện.

- **Điều trị cấp cứu**

Các đặc trưng được lý chính của các thuốc được sử dụng ở Pháp để điều trị các trạng thái động kinh được trình bày trong bảng 8.3. Fosphenytoin (Prodilantin), tiền chất của phenytoin (Dilantin) có đặc tính được động học thuận lợi và dung nạp tốt đã có mặt ở Pháp. Ngược lại, Lorazepam dạng tiêm (Activan: mới chỉ được phép lưu hành tạm thời) thuộc nhóm benzodiazepin tác dụng kéo dài, được sử dụng trong đơn trị liệu. Các nghiên cứu đang được tiến hành để đánh giá. Hiệu quả của valproate dạng tiêm trong điều trị trạng thái động kinh đang tiếp tục được nghiên cứu.

Chiến lược điều trị cấp cứu các trạng thái động kinh toàn thể co cứng co giật được trình bày trong bảng 8.4.

- **Các trạng thái động kinh co giật khác**

- Các *trạng thái động kinh cục bộ vận động đơn giản* đặc trưng bằng sự tái diễn hàng loạt các cơn động kinh cục bộ vận động, có hoặc không hành trình Jakson. Hiện tượng quay mắt quay đầu có thể đi trước các triệu chứng vận động. Điện não đồ ghi được các hoạt động kịch phát khá rõ nét ở vùng Rolando đối bên. Ý thức không biến đổi, và các dấu hiệu thần kinh thực vật rất kín đáo. Tuy nhiên, thể này có thể tiến triển thành một trạng thái động kinh cục bộ toàn thể hoà thứ phát. Đối với những bệnh nhân trước đó đã từng bị động kinh, nguyên nhân chủ yếu là động kinh triệu chứng hoặc động kinh cản nguyên ẩn vùng trung tâm. Còn ở những người mới có trạng thái động kinh nguyên nhân có thể là các tổn thương cấp tính hoặc bán cấp (mạch máu hoặc u) của vùng vận động.

Các trạng thái động kinh tăng trương lực nếu nặng cần tiên lượng như trạng thái động kinh tăng trọng lực-co giật. Dấu hiệu đặc trưng của thể này là sự lặp lại, thường là với tần số cao, các cơn tăng trương lực kết hợp với các triệu chứng thực vật (nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, tắc nghẽn khí phế quản). Loại này có thể tiến triển thành trạng thái động kinh “kín đáo” hoặc thành một “trạng thái vắng” không điển hình. Các trạng thái động kinh tăng trương lực chủ yếu gặp trong các bệnh não gây động kinh của trẻ em và có thể nặng lên khi dùng benzodiazepin.

- Các *trạng thái động kinh co giật* gặp chủ yếu ở trẻ nhỏ. Đây là triệu chứng của một tổn thương não cấp tính và/hoặc do tăng thân nhiệt. Các cơn co giật nửa người kéo dài xảy ra đồng thời với các hoạt động kịch phát trên bán cầu đối diện.

Bảng 8.3. Các đặc trưng dược lý chính của các thuốc được sử dụng điều trị trạng thái động kinh ở Pháp (theo Outin và cs, 2002).

Các thuốc	Liều dùng	Tốc độ dùng	Bắt đầu tác dụng	Thời gian tác dụng	Điều trị duy trì
Diazepam (Valium)	10-20mg (NL) TM: 0,2 -0,5mg/kg (TE) HM: 0,3 - 0,5mg/kg (TE)	2-5 mg/phút	Sau 1-3 phút	Trong 15 phút	Không có chỉ định
Clonazepam (Rivotril)	1-2mg (NL) TM: 0,02 - 0,05mg/kg (TE) HM: 0,01mg/kg (TE)	0,2-0,5 mg/phút	Sau 1-3 phút	Trong 15 phút	Không có chỉ định
Phenytoin (Dilantin)	20mg/kg (NL) 15mg/kg (TE)	50mg/phút	Sau 15-30 phút	Trong 12 đến 24 tiếng	5-10mg/kg/24h TM sau 12 tiếng (NL) 2,5-5mg/kg/24h TM sau 12 tiếng (TE)
Fosphenytoin (Prodilantin)	20mg/kg' (NL) 15mg/kg' (TE)	150 g/phút	sau 15-30 phút	Từ 12 đến 24 tiếng	5-10mg/kg/24h TM hoặc TB sau 12 tiếng (NL) 2,5-5mg/kg/24h TM hoặc TB sau 12 tiếng (TE)
Phenobarbital (Gardenal)	20mg/kg	100mg/phút	sau 15 đến 30 phút	Trong 6 đến 12 tiếng	5mg/kg/giờ
Midazolam (Hypnovel)	0,2mg/kg	1phút	sau 1phút	Trong vòng từ 15 đến 240 phút	1-10µg/kg /phút
Propofol (Diprivan)	1-2mg/kg	20 giây	sau 1 phút	từ 5 đến 10 phút	2-10mg/kg/ giờ (NL)
Thiopental (Nesdonal)	3-5mg/kg sau đó 10mg/phút	Truyền nhanh	sau 1đến 3 phút	Tác dụng ngắn khi truyền nhanh, sau đó tuỳ theo thời gian của truyền duy trì	Truyền duy trì sau khi dùng bolus: 1-5mg/kg/h (NL) 1-3mg/kg/h (TE)

Chú thích: NL: Người lớn TE: Trẻ em TM: tiêm tĩnh mạch HM: đặt hậu môn TB: tiêm bắp

Bảng 8.4. Trạng thái động kinh tăng trương lực- co giật: điều trị cấp cứu
(theo Thomas, 2002 và Outlin và cs,2002)

<p>Chẩn đoán trạng thái động kinh tăng trương lực- co giật (quan sát được ít nhất 1 cơn động kinh)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Các cơn hàng loạt: Có rối loạn ý thức giữa các cơn. - Cơn liên tục có thời gian kéo dài trên 5 phút. - Hình thái lâm sàng: động kinh tăng trương lực-co giật toàn thể ngay từ đầu hoặc toàn thể hoá thứ phát. - Tình trạng huyết động: Đặt canuyn Mayo, O₂ 10l/phút, nếu cần phải hỗ trợ hô hấp. <p>Đặt đường truyền tĩnh mạch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Đường tĩnh mạch trung tâm hoặc đường tĩnh mạch ngoại vi cổ khẩu kính lớn. - Làm xét nghiệm bắt buộc: Công thức máu, tốc độ màu lắng, điện giải đồ máu, định lượng thuốc kháng động kinh trong huyết thanh, tim độc chất, khí máu động mạch, làm men cơ. - Điện tâm đồ sau đó theo dõi liên tục tim mạch và hô hấp. - Ghi điện não đồ (theo dõi bằng điện não liên tục nếu có thể). <p>Bắt đầu truyền dịch bằng:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dung dịch mặn đẳng trương+ 50ml dung dịch glucose 30%. <p>Tiêm ngay lập tức (thời điểm 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Một ống diazepam 10mg trong 3 phút . hoặc: - Một ống clonazepam 1mg trong 3 phút. - Nếu thất bại, lặp lại một lần duy nhất. - Thận trọng ở bệnh nhân cao tuổi hoặc có suy hô hấp. <p>Sau đó đặt ngay lập tức</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fosphenytoin (FOS) hoặc phenytoin (PHT): 20mg/kg thuốc tương đương với PHT (E-PHT) bằng bơm tiêm điện (1 ống FOS: 750mg = 500mg E-PHT). - Tốc độ dùng : không quá 100mg/phút đối với FOS; không quá 50mg/phút đối với PHT. - Hoặc, đối với 1 người lớn nặng 75 kg: <ul style="list-style-type: none"> + 3 ống Prodilantin (500mg E-PHT) trong 10 phút hoặc: + 6 ống Dilantin (250 mg PHT) trong 30 phút. - Theo dõi huyết áp 5 phút /lần. - PHT/FOS chống chỉ định khi bệnh nhân trên 70 tuổi, có bệnh tim thiếu máu nồng, nhịp tim chậm, bloc nhĩ thất cấp hai hoặc ba. <p>Nếu cơn động kinh vẫn tồn tại sau 20 phút</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phenobarbital 20mg/kg bằng bơm tiêm điện. Tốc độ : không vượt quá 100mg/phút. - Hoặc với 1 người lớn nặng 75kg: 1500 mg phenobarbital trong 20 phút, hoặc là 7,5 ống gardenal 200mg trong bơm tiêm thuỷ tinh. - Nếu cần, đặt ống thông dạ dày, đặt nội khí quản và thông khí hỗ trợ.
--

Nếu cơn vân tốn tại sau 40 phút

- Bắt buộc chuyển bệnh nhân đến đơn vị hồi sức (bắt buộc phải đặt nội khí quản và thông khí hỗ trợ).
- Hoặc gây mê không sử dụng barbiturat: Midazolam (Hypnovel) 0,2mg/kg truyền cả khói sau đó duy trì ở liều 1 đến 10µg /kg/phút hoặc Propofol (Diprivan) 1-2mg/kg truyền cả khói sau đó duy trì ở liều 2-100mg/kg/giờ.
- Hoặc gây mê bằng barbiturat: Thiopental (Nesdonal), 5mg/kg truyền nhanh sau đó duy trì ở liều 1-5mg/kg/giờ.
- Theo dõi liên tục bằng điện não đồ để đánh giá hiệu quả.

Cuối cùng

- Ngay khi các cơn động kinh được kiểm soát, tìm và điều trị nguyên nhân chính.
- Nếu không có nguyên nhân rõ ràng:
 - + Chụp cắt lớp vi tính não cấp cứu.
 - + Chọc dò dịch não tủy sau khi chụp cắt lớp vi tính não nếu có sốt.
- Kiểm soát sự tiến triển dựa trên:
 - + Lâm sàng.
 - + Điện não đồ (ghi liên tục nếu có thể).

Tóm lại:

- Các cơn động kinh phải được kiểm soát càng nhanh càng tốt và luôn phải trước 30 phút.
- Các thuốc phải được tiêm qua đường tĩnh mạch và đùi liều.
- Việc điều trị đầu tiên bao gồm tiêm kết hợp hoặc cùng lúc một thuốc nhóm benzodiazepin (diazepam hoặc clonazepam)-là thuốc có tác dụng ngay nhưng ngắn, với một thuốc thuộc nhóm fosphenytoin hoặc thuốc nhóm phenytoin-là thuốc có tác dụng chậm hơn trong vòng 10 phút nhưng tác dụng kéo dài. Phương pháp điều trị kết hợp này có các ưu điểm là hiệu quả, an toàn, duy trì được độ tinh tảo của bệnh nhân.
- Trong trường hợp phương pháp trên thất bại, tiêm phenobarbital có ưu thế mặc dù thuốc gây buồn ngủ và ức chế hô hấp nên đòi hỏi buộc phải đặt nội khí quản.
- Các trạng thái động kinh do bỏ thuốc kháng động kinh (đặc biệt là phenobarbital) thường đáp ứng rất nhanh khi chúng ta sử dụng lại thuốc kháng động kinh bị bỏ.
- Điều trị nguyên nhân là một điều kiện tiên quyết để đánh giá hiệu quả điều trị.
- Việc nhiều yếu tố gây động kinh kết hợp với nhau không phải hiếm gặp nên điều quan trọng là cần tìm và điều trị các yếu tố thứ phát làm kéo dài trạng thái động kinh, khi nguyên nhân chính đã được xác định.
- Các động kinh tăng trương lực-co giật kháng thuốc có thể điều trị bằng sử dụng barbiturat (Nesdonal) gây mê. Một phương pháp gây mê không dùng nhóm barbiturat cũng hiệu quả là dùng midazolam (Hypnovel) hoặc propofol (Diprivan). Ít dùng hơn là etomidat, ketamin hoặc isoflurant. Bắt buộc phải theo dõi bằng điện não đồ liên tục khi xuất hiện trạng thái động kinh "kin đảo" nên cần có sự hợp tác chặt chẽ giữa các bác sĩ hồi sức và các bác sĩ thần kinh. Một số chỉ tiêu điện não đồ nói lên thuốc đã đạt liều điều trị (tuy nhiên, đây chỉ là các chỉ tiêu để tham khảo, chưa chắc chắn): Hết các hoạt động kịch phát, bản ghi có dạng "bung nổ - dập tắt" hoặc là đường thẳng điện liên tục.
- Ngay khi trạng thái động kinh tăng trương lực-co giật được kiểm soát, cần tiếp tục điều trị bằng đường uống với liều thích hợp được kiểm soát chặt chẽ trong những ngày sau đó thông qua việc định lượng thuốc trong huyết thanh, sau đó đánh giá lại loại động kinh mà bệnh nhân mắc.

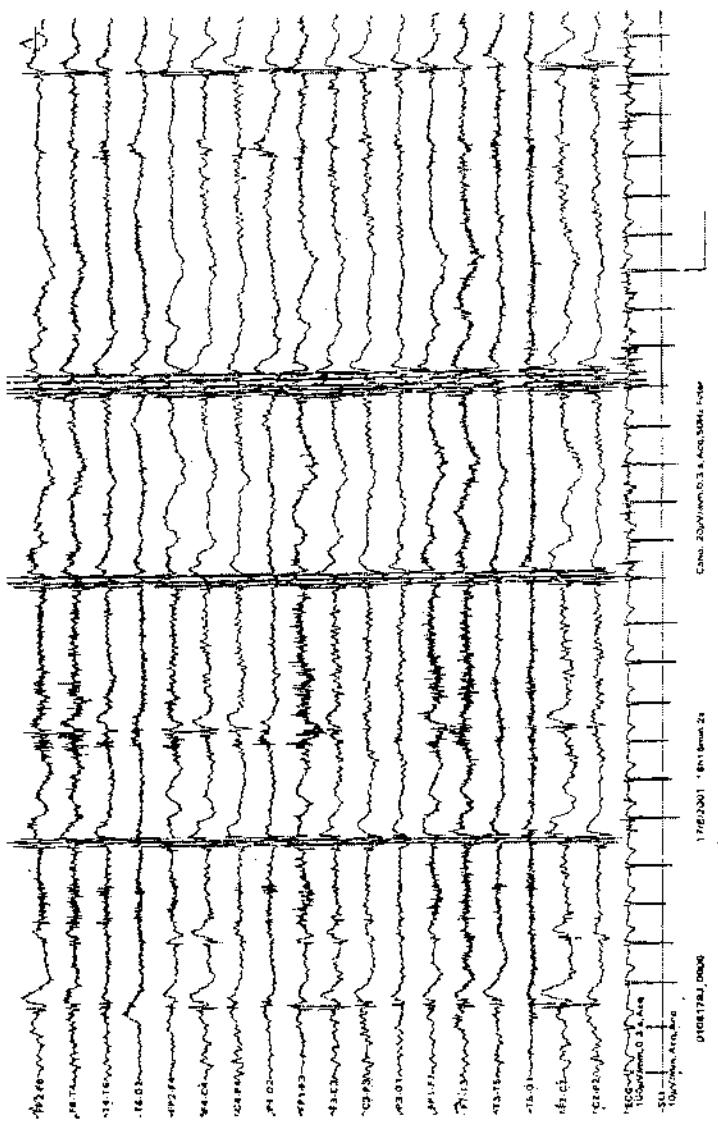
- Các trạng thái động kinh giật cơ là loại trạng thái động kinh không thuần nhất. Một số dạng giật cơ có thể xảy ra ở những người không bị động kinh, trong bệnh cảnh của một bệnh não thiếu oxy, ngộ độc, rối loạn chuyển hóa hoặc nhiễm trùng. Trong bệnh cảnh này, thuật ngữ trạng thái động kinh “giật cơ” chẩn đoán đã bị lạm dụng, triệu chứng về điện sinh lý-lâm sàng thường là phản ánh tổn thương cấp tính không đặc hiệu ở nhu mô não hơn là các di chứng của trạng thái động kinh (hình 8.1)
- Hội chứng Kojewnikow typ 1 (hay còn gọi là động kinh cục bộ liên tục) xảy ra thứ phát sau một tổn thương gây động kinh (bệnh lý mạch máu hoặc u) của vùng vỏ não vận động trước rãnh Rolando. Đặc trưng của hội chứng này là các cơn động kinh cục bộ vận động, thường xảy ra liên tiếp trên cùng một khu vực dưới dạng các giật cơ cố định, kháng với điều trị nội khoa và có thể kéo dài nhiều ngày, nhiều tuần, nhiều tháng hoặc nhiều năm. Loại động kinh cục bộ liên tục này không tiến triển, ngoài sự tiến triển của tổn thương gây bệnh.

NHỮNG TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH KHÓ CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

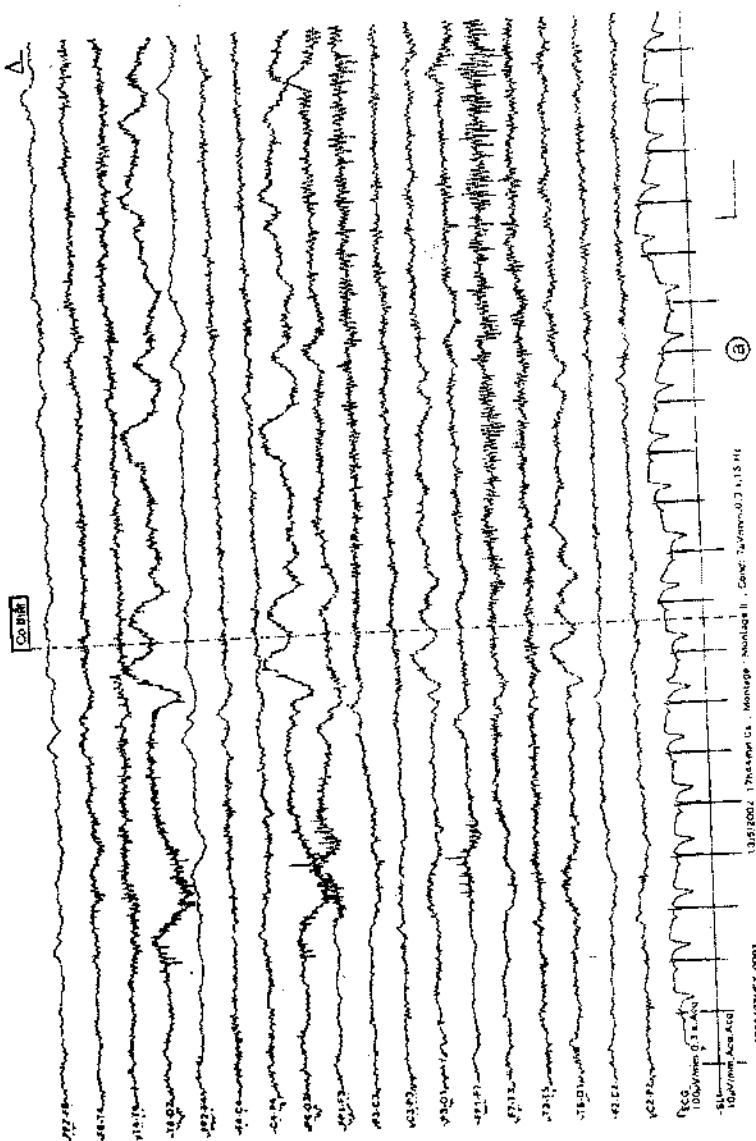
Tất cả các trạng thái động kinh không co giật đều có thể gây khó khăn cho chẩn đoán xác định, nhất là dạng kèm lú lẫn. Để khắc phục vấn đề này, ghi điện não đồ cấp cứu là thăm dò không thể thiếu trong chẩn đoán.

Các trạng thái động kinh không co giật và không lú lẫn

- Các trạng thái động kinh không co giật và không lú lẫn tạo nên một hội chứng điện sinh lý-lâm sàng hiếm gặp được đặc trưng là sự lặp lại của các cơn động kinh cục bộ trên diện não đồ trong khi các triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, xảy ra khi bệnh nhân hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn tinh táo.
- Các trạng thái động kinh gây thất ngôn, hiếm gặp nhất, đặc trưng là các rối loạn kịch phát của ngôn ngữ xảy ra chỉ trong giai đoạn cơn hoặc kéo dài ra cả giai đoạn giữa các cơn. Trong tình huống này, sự ngưng hoạt động ngôn ngữ thường đánh dấu thời điểm cơn bắt đầu xảy ra. Khi chỉ khám lâm sàng đơn thuần, dễ chẩn đoán nhầm là tai biến mạch máu não hoặc migraine kết hợp. Nếu ghi điện não đồ, lúc này sẽ thấy những hoạt động trong cơn vùng thái dương hoặc trán - thái dương trên bán cầu ưu thế (hình 8.2).
- Các trạng thái động kinh gây ức chế vận động, cảm giác hoặc giác quan (thị giác, thính giác...) và thực vật cũng được nói đến. Đối với những trường hợp này, chẩn đoán xác định gặp rất nhiều khó khăn do các triệu chứng lâm sàng không đặc trưng.



Hình 8.1: Trạng thái động kinh giật cơ. Bệnh nhi 8 tuổi xuất hiện giật cơ liên tục ở tứ chi và mặt. Không biến đổi ý thức. ĐNĐ: Phóng lực nhọn, nhọn – sóng và đà nhọn – sóng toàn bộ hai bán cầu với các nhiễu do co cơ vùng mặt (các chuyển động thái dương trái). Đạo trình I. Khuyếch đại 100 μ V và 1s



Hình 8.2: Trạng thái động kinh cục bộ hối nắp (thủy trán). Bệnh nhân nữ 79 tuổi, có những đợt "co thắt" hầu – thanh quản gây rối loạn phái âm. **MRI:** U mạch vùng trán trái. **ĐDNB:** Nhịp tuyển nắp vùng trán – thái dương trái lúc khởi cơn. Đạo tĩnh I. Khuyếch đại 35 μ V và 1s

Các trạng thái động kinh biểu hiện bằng lú lẩn

Các trạng thái động kinh biểu hiện bằng lú lẩn dẫn đến biến đổi ý thức kéo dài với cường độ và thời gian tồn tại khác nhau. Ở những người lớn tuổi, thể này là một trong các hình thái lâm sàng hay gặp nhất của trạng thái động kinh. Điện não đồ giúp phân biệt dạng toàn thể (trạng thái vắng ý thức) với dạng cục bộ (trạng thái động kinh cục bộ phức tạp, động kinh thái dương hoặc thuỷ trán).

- Các trạng thái động kinh toàn thể biểu hiện bằng trạng thái lú lẩn hoặc trạng thái vắng ý thức

Trạng thái vắng, còn được gọi là trạng thái động kinh cơn nhỏ, là một hội chứng điện sinh lý-lâm sàng không thuần nhất, có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Nó có thể xuất hiện trong bệnh cảnh của một động kinh toàn thể tồn tại từ trước, là loại động kinh vô căn, triệu chứng hoặc căn nguyên ẩn, hoặc xảy ra lần đầu ở người già, dưới sự ảnh hưởng của các yếu tố gây ngộ độc, rối loạn chuyển hoá hoặc do các thuốc (nhất là các thuốc hướng thần).

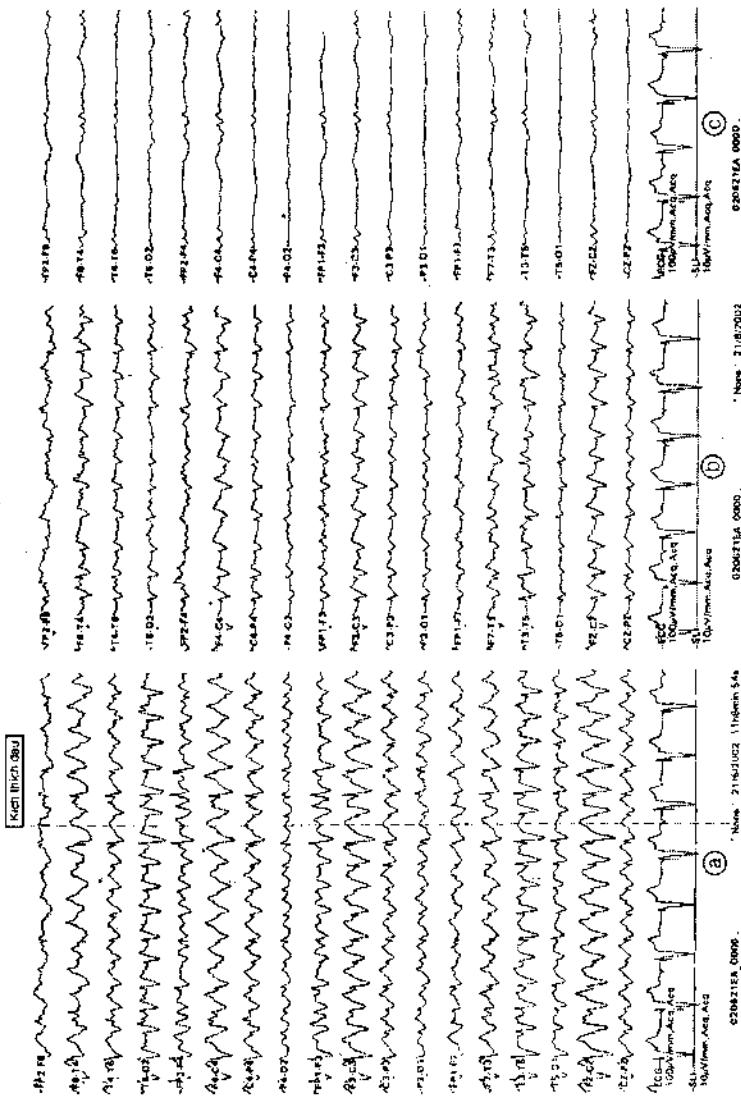
Bệnh cảnh lâm sàng bao gồm tình trạng lú lẩn với mức độ khác nhau, từ việc đơn thuần tốc độ hoạt động trí tuệ bị chậm lại đến tình trạng sững sờ căng trương lực giao động, có thể kéo dài hàng giờ hoặc nhiều ngày, một nửa số trường hợp có kết hợp với giật cơ quanh mắt cả hai bên. Khi chỉ có đơn thuần dấu hiệu lâm sàng, người ta dễ chẩn đoán là cơn quên, một giai đoạn rối loạn tâm thần, một bệnh não do ngộ độc hoặc do thuốc. Đôi khi, một cơn động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật bắt đầu hoặc, thường gấp hơn, kết thúc bằng trạng thái lú lẩn này.

Hình ảnh điện não đồ rất đa dạng. Các đà nhợn chậm, toàn thể là dấu hiệu điển hình. Tuy nhiên, có thể gặp các loại hoạt động kịch phát khác nhau lan tỏa hai bên, thành nhịp và không phản ứng.

Chẩn đoán dựa vào việc ghi điện não đồ cấp cứu. Tiêm một thuốc thuộc nhóm benzodiazepin trong khi làm điện não (diazepam, 10 hoặc 20mg hoặc clonazepam 1 đến 2mg) là trắc nghiệm điều trị thử. Nếu sau tiêm loại thuốc nêu trên, bản ghi trở nên bình thường và làm bệnh nhân hết lú lẩn thì chẩn đoán là xác định là trạng thái động kinh. Trong các trường hợp khó (rối loạn ý thức nhẹ, hoạt động điện não chỉ toàn sóng chậm, thành nhịp), phải làm trắc nghiệm tâm lý thần kinh đơn giản trước và sau khi tiêm benzodiazepin. Sự cải thiện của điểm trắc nghiệm tâm lý thần kinh sau khi tiêm sẽ giúp khẳng định chẩn đoán (hình 8.3).

Các trạng thái lú lẩn do động kinh giống với trạng thái vắng thường gặp trong hội chứng Lennox-Gastaut. Ngoài ra, các trạng thái vắng không điển hình thường gặp trong hội chứng nhiễm sắc thể 20 hình nhẫn.

Khi trạng thái vắng ý thức mới xuất hiện ở người già và đi kèm các yếu tố gợi ý sự ngộ độc, rối loạn chuyển hoá hoặc do thuốc, việc điều trị bằng thuốc



Hình 8.3: Trang thái động kinh điện học (không co giật). Bệnh nhân nam 79 tuổi điện não sau một cơn ngừng tim ngưng hô hấp. ĐDNB: Nhịp sóng chậm 2-2,5Hz thành nhịp loạn bộ hai bên (a). Sau tiêm 0,5mg Rivaroxan tĩnh mạch, tần số và biên độ các phong lực giảm (b). Ba phút sau (c) các phong lực kích phát biến mất hoàn toàn. Đạo trình /

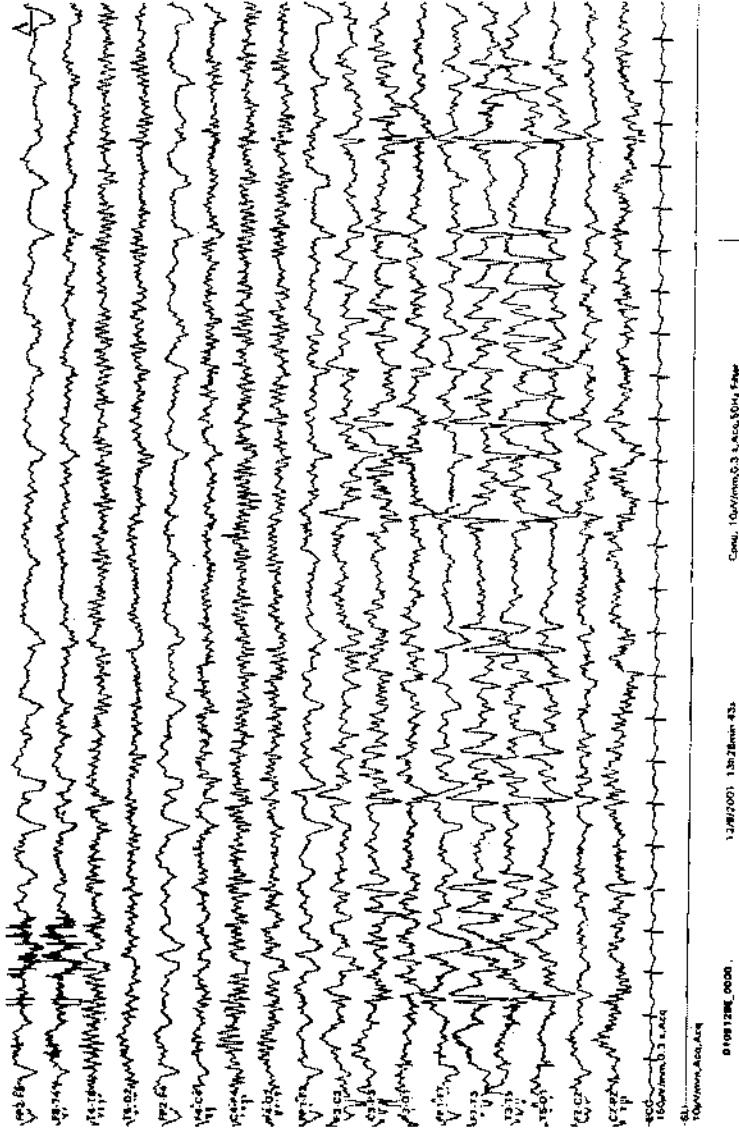
kháng động kinh để đề phòng tái phát là không cần thiết, vì hội chứng này thường gắn với các cơn động kinh thoáng qua với một tình huống gây động kinh nhất thời.

Các trạng thái động kinh cục bộ phức tạp

Rất nhiều tác giả đã thử định nghĩa trạng thái động kinh cục bộ phức tạp. Định nghĩa của Shorvon là đủ rộng để bao phủ phần lớn các hình thái lâm sàng thường gặp : *trạng thái động kinh cục bộ phức tạp là một hội chứng điện sinh lý-lâm sàng được tạo nên bởi các cơn động kinh cục bộ, vùng thái dương hoặc ngoài thái dương, giao động và hay tái diễn đủ để dẫn tới một trạng thái lú lẫn mà triệu chứng của nó rất thay đổi*

Vì vậy, do các trạng thái động kinh cục bộ phức tạp thường biểu hiện dưới dạng một trạng thái lú lẫn nên điện não đồ không thể thiếu được để chẩn đoán phân biệt với một trạng thái vắng ý thức. Về mặt tiên lượng hai loại này khác nhau rất cơ bản.

- *Trạng thái động kinh cục bộ thuỷ thái dương* (trạng thái động kinh “tâm thần vận động”) là một hội chứng điện sinh lý-lâm sàng có vẻ như chưa được đánh giá đúng mức. Bệnh hay gặp nhất ở những người có động kinh thái dương, nhưng nó có thể là lần đầu xuất hiện do một tổn thương thần kinh cấp tính. Biểu hiện lâm sàng đặc trưng nhất là một tình trạng lú lẫn giao động theo chu kỳ hoặc có thể biểu hiện như một trạng thái lú lẫn kéo dài. Các triệu chứng rối loạn khí sắc tối mức độ gây khó chịu và các triệu chứng tự động phức tạp thường kết hợp thêm trong trạng thái lú lẫn làm người ta nhiều khi nghĩ đến một tình trạng loạn thần phân ly cấp tính. Lúc này, điện não đồ sẽ cho thấy hình ảnh các cơn động kinh cục bộ lặp đi lặp lại hoặc một hoạt động kịch phát liên tục ở khu vực vỏ não thái dương của bán cầu này hoặc bán cầu kia, độc lập với nhau. Nếu điều trị muộn có thể để lại di chứng về nhận thức. Trong trường hợp này, sử dụng fosphenytoin đường tĩnh mạch có vẻ như là phương pháp điều trị được lựa chọn.
- *Trạng thái động kinh cục bộ phức tạp thuỷ trán* đặc trưng bằng rối loạn thường rất kín đáo của ý thức, kết hợp với các rối loạn lặp kẽ hoạch cho các mệnh lệnh phức tạp và lặp lại các động tác. Các thay đổi khí sắc (mất ức chế hoặc bằng quan) là những đặc trưng cho thể này, nhưng cũng dễ nhầm với một giai đoạn loạn thần (hình 8.4). Trên điện não đồ thấy các phóng lực kịch phát trong cơn ở cực trán khá lan toả. Có thể gặp các hình thái ranh giới với trạng thái vắng: khi ghi điện não kéo dài, các phóng lực ở thuỷ trán có xu hướng lan toả trên toàn bộ não, sự đồng bộ thứ phát hai bên này cũng có thể chuyển dạng, tuỳ vào thời điểm ghi điện não, từ trạng thái động kinh cục bộ thuỷ trán thành trạng thái vắng. Trong trạng thái động kinh cục bộ phức tạp thuỷ trán phải luôn thăm khám hình ảnh học do một phần ba các trường hợp thấy có căn nguyên khu trú.



Hình 8.4: Trạng thái động kinh cục bộ trán – thái dương trái. Bệnh nhân nam 58 tuổi, tăng huyết áp, chảy máu vùng đỉnh trán, các cơn động kinh toàn bộ tăng trưởng lục-co giật. ĐTNB: Các đợt detta nhon, mặt đốc phổi hụp với các nheton châm ở vùng trán – thái dương trái (lưu ý: ổ động kinh xa vùng tổn thương). Đạo trinh I. Khuyếch đại 50mv và 1s

CĂN NGUYÊN CỦA CÁC TRẠNG THÁI ĐỘNG KINH

Tất cả các cơn động kinh có thể tạo nên một trạng thái động kinh. Ở những người bị động kinh từ trước, nguyên nhân gây trạng thái động kinh hay gặp nhất là do bỏ đột ngột (hoàn toàn hoặc tương đối) các thuốc kháng động kinh. Tất nhiên, đôi khi có thể có các yếu tố khác tham gia và cần phải tìm để điều trị.

Khi trạng thái động kinh là triệu chứng của một tổn thương não khu trú, bệnh mạch máu não (tụ máu nội não, tắc mạch từ tim) chiếm 15% các trường hợp. U não, các di chứng của chấn thương sọ não chiếm 5 đến 15% các trường hợp. Nhiễm trùng cấp tính hệ thần kinh trung ương (áp xe, viêm màng não, viêm não) là nguyên nhân ít gặp hơn. Biểu hiện lâm sàng là một trạng thái động kinh co giật cục bộ hoặc toàn thể hoà thứ phát, thường khó kiểm soát.

Khi trạng thái động kinh là triệu chứng của một rối loạn chức năng não lan toả, nguyên nhân sẽ rất phong phú: hạ natri máu, tăng natri máu, hạ calci máu, hạ đường máu, tăng đường máu, thiếu oxy, suy thận, suy tế bào gan, ngộ độc rượu cấp tính hoặc cai rượu, ngộ độc các loại thuốc (quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng, phenothiazin, theophyllin, izoniazid), ngộ độc công nghiệp, ngộ độc cocaine. Biểu hiện lâm sàng của các trạng thái động kinh này cũng rất đa dạng: trạng thái động kinh co giật toàn thể hoặc cục bộ, trạng thái động kinh biểu hiện bằng lú lẫn.

Cuối cùng, có từ 15 đến 20% các trường hợp trạng thái động kinh không tìm thấy nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shorvon S. Definition, classification and frequency of status epilepticus (1994). In: Shorvon S. *Status epilepticus, its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press, Cambridge, 21-30.
2. Gastaut H (1967). propos d'une classification symptomatologique des états de mal épileptiques. In: Gastaut H, Roger J, Lob H (eds). *Les états de mal épileptiques*. Masson, Paris, 1-8.
3. Calmeil L (1824). *De l'Epilepsie*. Thèse médecine, Paris. Conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence (1995). Prise en charge de l'état de mal épileptique. *Réan Urg*, 4 bis: 401-412.
4. Thomas P. Etats de mal épileptiques (2002): diagnostic et traitement. *Encycl Med Chir Neurologie*, Elsevier, Paris, 17-045-A-40.
5. Working group on status epilepticus (1993). Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA*, 270: 854-859.
6. Gastaut H. Classification of status epilepticus (1983). In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM et al. (eds). *Status Epilepticus (Advances in neurology*, vol. 34). Raven Press, New York, 83-92.

7. Shorvon S. Clinical forms of status epilepticus (1994). In: Shorvon S. *Status epilepticus, its clinical features and treatment in children and adults*. Cambridge University Press, Cambridge, 34-137.
8. Treiman DM (1993). Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia*, 34 Supp 1: 2-11.
9. Janz D (1964). Status epilepticus and frontal lobes lesions. *J Neurol Sci*, 1: 446-457.
10. Treiman DM, De Giorgio CM, Salisbury SM, Wickboldt CL (1984). Subtle generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 25: 653.
11. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al (1998). A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*, 339: 792-798.
12. Outin HD, De Jonghe B, Liot P, Thomas P (2002). Prise en charge des états de mal épileptiques convulsifs réfractaires en milieu de réanimation. *Rev Neurol*, 158: 1059-1068.
13. Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, Bancaud J (1992). Somatomotor seizures of frontal lobe origin. In: Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J (eds). *Frontal Lobe Seizures and Epilepsies (Advances in neurology*, volume 57). Raven Press, New York, 185-243.
14. Lowenstein DH, Aminoff MJ (1992). Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology*, 42: 100-104.
15. Rosenbaum DH, Siegel M, Barr WB, Rowan J (1986). Epileptic aphasia. *Neurology*, 36: 822-825.
16. Rohr-Le Floch J, Gauthier G, Beaumanoir A (1988). états confusionnels d'origine épileptique: intérêt de l'EEG fait en urgence. *Rev Neurol*, 144: 425-436.
17. Dunne JW, SUMMERS QA, STEWART-WYNNE EG (1987). Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in an adult general hospital. *Q J Med*, 62: 117-126.
18. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P, Dolisi C, Chatel M (1992). De Novo absence status of late onset. Report of 11 cases. *Neurology*, 42: 104-110.
19. Thomas P, Andermann F (1994). Absence status in elderly patients is most often situation-related. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E et al. (eds). *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. John Libbey, Londres, 95-109.
20. Porter RJ, Penry JK. Petit Mal status (1983). In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM et al. (eds). *Status Epilepticus (Advances in neurology*, vol. 34). Raven Press, New York, 61-67.
21. Treiman DM, Delgado-Escueta AV (1983). Complex partial status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM et al. (eds). *Status Epilepticus (Advances in neurology*, vol. 34). Raven Press, New York, 69-81.
22. Delgado-Escueta AV, Treiman DM (1986). Focal status epilepticus: modern concepts. In: Lýders H, Lesser RP (eds). *Epilepsy: electroclinical syndromes*. Springer-Verlag, Londres, 347-391.
23. Thomas P, Zifkin B, Migneco O, Lebrun C, Darcourt J, Andermann F (1999). Non convulsive status epilepticus of frontal origin. *Neurology*, 52: 1174-1183.
24. Aminoff MJ, Simon RP (1980). Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*, 69: 657-666.

Chương IX. Một số kiến thức cập nhật liên quan đến động kinh

ĐỘNG KINH KHÁNG THUỐC

Định nghĩa sự kháng thuốc có thể rất đơn giản: Các cơn động kinh tồn tại dai dẳng mặc dù đã được điều trị đúng. Thực tế lâm sàng có khác biệt đôi chút. Đầu tiên, người thầy thuốc phải loại trừ tất cả các nguồn gốc gây giả kháng thuốc. Có rất nhiều nguồn gốc như: Tồn tại các cơn không phải động kinh, tác động của các yếu tố ngoài động kinh (ví dụ: Các bệnh lý đi kèm như đái tháo đường hoặc cường giáp trạng, sử dụng các thuốc hướng thần như các thuốc an thần kinh), bệnh nhân không được theo dõi sát (không tuân thủ điều trị), đảo lộn lối sống như ăn ngủ không điều độ, lạm dụng các chất gây độc cho cơ thể hoặc có nhiều yếu tố tâm lý không được đánh giá đúng mức. Cũng cần đề cập đến các tác dụng nghịch thường làm nặng bệnh của một số thuốc kháng động kinh, không thể sử dụng những thuốc kháng động kinh cổ điển do các tác dụng phụ của chúng hoặc do cơ thể bệnh nhân không dung nạp. Tiếp theo, cần quan tâm đến tính tương đối của sự kháng thuốc: Các cơn động kinh tuy vẫn tồn tại dai dẳng nhưng có gây tàn phế không? Các cơn động kinh có gây rắc rối nhiều cho bệnh nhân không? Các cơn động kinh có thể chỉ rất thưa và điều này mở ra những triển vọng điều trị khác.

Các yếu tố đáng tin cậy nhất nói lên có kháng thuốc đều liên quan đến nguyên nhân của động kinh. Ở trẻ em và thanh thiếu niên, có rất nhiều hội chứng động kinh đã được xác định. Chúng được định nghĩa, một phần, do đặc trưng kháng thuốc (do vậy có tiền lượng xấu), hoặc nhạy cảm với thuốc (nhưng ngay cả trong số những loại động kinh nhạy cảm với thuốc vẫn có những loại có tiền lượng xấu do hậu quả lâu dài của động kinh đối với sự phát triển).

Công việc của thầy thuốc lâm sàng bao gồm trước hết phải xác định đúng động kinh, sử dụng các phương pháp điều trị thích hợp nhất như sử dụng thuốc kháng động kinh, nhưng không được quên các phương pháp khác như sự giải quyết các vấn đề xã hội hoặc các liệu pháp điều trị đặc biệt, điều trị động kinh bằng phẫu thuật.

Đại cương

Sự kháng thuốc có thể được định nghĩa rất đơn giản là *sự tồn tại dai dẳng các cơn động kinh mặc dù đã được điều trị đúng*, nghĩa là sử dụng đúng các thuốc kháng động kinh với liều hợp lý. Đây là yếu tố hiển nhiên và tiên quyết, biến việc điều trị bệnh nhân động kinh từ một vấn đề đơn giản thành một vấn

để phức tạp hơn nhiều. Tuy nhiên, cần xác định chính xác định nghĩa này, cố gắng thật đơn giản, bằng cách cân nhắc các yếu tố khác nhau có thể tác động đến sự kháng thuốc hoặc bằng việc xác định bản chất kháng thuốc của một thể động kinh. Cần nhớ là trong thực hành lâm sàng, sự kháng thuốc thường chỉ là tương đối. Do vậy, kháng thuốc không nhất thiết đặc trưng cho một loại động kinh nặng hoặc thậm chí “cực kì nặng”.

Một bảng phân loại kháng thuốc đã được Schmidt đưa ra năm 1991. Trong bảng này, đáp ứng đối với thuốc điều trị của một loại động kinh được chia ra từ mức 0 (nhạy cảm thuốc) đến mức 5 (kháng thuốc chắc chắn). Tác giả cũng đã liệt kê các yếu tố gây kháng thuốc (bảng 9.1). Tuy nhiên, quan điểm này phản ánh sự tiếp cận theo lối cũ và ngày nay người ta đang tìm cách hoàn chỉnh bảng này.

Sau đây chúng tôi sẽ trình bày vấn đề kháng thuốc trên góc độ thực hành lâm sàng bao gồm: Các nguy cơ gây kháng thuốc, sai lầm trong chẩn đoán và sau đó là các bước để khẳng định sự kháng thuốc trước khi đánh giá mức độ kháng thuốc. Cơ chế của sự kháng thuốc sẽ không trình bày ở đây. Theo Elger (2003), có thể có các bất thường những gen mã hóa các chất vận chuyển thuốc (có rất nhiều protein tham gia vận chuyển thuốc). Mặt khác, cũng có thể còn có nhiều yếu tố khác tác động đến sự kháng thuốc như yếu tố tự miễn.

Bảng 9.1. Các tiêu chuẩn và yếu tố của sự kháng thuốc (theo Schmidt, 1991)

Mã hoá của sự kháng thuốc

Các cơn động kinh vẫn tồn tại dù:

- 0: đã điều trị một thuốc kháng động kinh bất kỳ với bất kỳ liều nào.
- 1: đã điều trị một thuốc kháng động kinh đúng nhưng với liều thấp.
- 2: đã điều trị một thuốc kháng động kinh đúng với liều hàng ngày hợp lý.
- 3: đã điều trị một thuốc kháng động kinh đúng với nồng độ thuốc trong máu hợp lý.
- 4: đã điều trị một thuốc kháng động kinh với liều tối đa có thể dung nạp được.
- 5: đã điều trị một thuốc kháng động kinh đúng và kết hợp đúng với một thuốc kháng động kinh khác ở liều tối đa có thể dung nạp khi dùng đơn trị liệu.

Các đặc trưng lâm sàng của những loại động kinh kháng thuốc

Số cơn động kinh nhiều ngay từ khi khởi phát bệnh.

Bản chất là động kinh triệu chứng.

Kèm theo các bất thường về thần kinh và nhận thức.

Thời gian tồn tại của động kinh kéo dài (?)

Độ tập trung của thuốc kháng động kinh tại ổ động kinh thấp (?)

Có tàn tật về mặt xã hội (?)

Các nguy cơ của sự kháng thuốc

Mục đích của điều trị động kinh là kiểm soát được các cơn động kinh. Thì thuốc cần phải luôn ý thức được trong suốt quá trình điều trị là điều trị thất bại

gắn với các thuốc đã được sử dụng kém hiệu quả sẽ làm cho bệnh nhân chịu nhiều nguy cơ. Các nguy cơ này không những gắn với bệnh mà còn gắn với quá trình điều trị:

- Đối với người bệnh, nguy cơ nặng nề và *hay gặp nhất* đó là vấn đề xã hội: bệnh nhân bị loại bỏ trực tiếp (tức là bị người thân trong gia đình, bạn bè ở trường và ở nơi làm việc xa lánh), hoặc gián tiếp do không thể tham gia vào nhiều hoạt động giải trí như những người bình thường, ví dụ các hoạt động thể thao, lái xe máy, đi chơi tối hoặc đi nghỉ hè và nhiều hạn chế gặp phải trong học tập và công việc. Động kinh tiến triển trong vòng nhiều năm thường đẩy bệnh nhân vào một vị trí đặc biệt, nhất là làm cho họ có cảm giác không còn giá trị. Những điều này đã được chứng minh trong các nghiên cứu về tiên lượng xa của các loại động kinh kháng thuốc (Sillanpaa và cs, 1998).
- Đối với thầy thuốc, những nguy cơ *tiềm ẩn nhất* là trong khi sử dụng các thuốc kháng động kinh cho những bệnh nhân kháng thuốc thường kê liều rất cao, kết hợp nhiều thuốc và điều trị trong thời gian rất dài. Thêm nữa, người bệnh có xu hướng phải sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau nên có nguy cơ bị các tác dụng phụ liên quan đến liều dùng, đặc biệt là các tác dụng trên nhận thức, tác dụng quá mẫn.
- Những nguy cơ *nặng nề nhất* là các biến chứng do động kinh gây ra. Đó là chấn thương (nguy cơ này lại làm cho động kinh nặng thêm và làm tăng thêm sự tàn tật về mặt xã hội) và làm tăng ít nhất gấp 3 lần tỉ lệ đột tử không giải thích được ở những bệnh nhân động kinh không được kiểm soát được cơn khi so với người bình thường hoặc với những bệnh nhân kiểm soát được cơn co giật (Nashef và cs, 1995). Ngoài ra, cũng không được bỏ qua nguy cơ tự sát ở bệnh nhân kháng thuốc.

Giả kháng thuốc

Có thể chia sự giả kháng thuốc thành nhiều mức độ tuỳ thuộc bản chất của vấn đề được trình bày và sự khó khăn (ít nhất về mặt lí thuyết) trong việc giải quyết nó.

- *Mức độ một là tồn tại các cơn không phải động kinh.* Trong trường hợp này, do các cơn không phải là cơn động kinh nên việc điều trị bằng các thuốc kháng động kinh tất nhiên không có hiệu quả. Đó có thể do bệnh nhân phản ứng theo lợi ích của bản thân (sự bắt chước có chủ ý) thường nằm trong bối cảnh liên quan đến pháp y, cũng có thể là một dạng thoái hoá nhân cách (bắt chước các cơn động kinh trong hội chứng Munchausen hoặc bắt chước một phần ba trong hội chứng Munchausen hoặc hội chứng Meadow). Tuy nhiên, những trường hợp hay gặp nhất là các cơn "tâm thần" như rối loạn phân ly, các cơn hoảng sợ. Một số trường hợp khác, hiếm gặp được gọi là "thực thể" ví dụ, ngất tái diễn. Ở những bệnh nhân động kinh, có thể cùng có

các cơn động kinh và các cơn không phải động kinh. Các cơn động kinh có thể được kiểm soát bằng điều trị còn những cơn không phải động kinh thì vẫn tồn tại dai dẳng. Đặc biệt, có thể có trường hợp tái phát các cơn không phải động kinh (thực tế là các cơn giả động kinh) ở bệnh nhân động kinh đã khỏi hoàn toàn. Tất cả các công trình nghiên cứu về vấn đề này cho thấy một tỉ lệ khá cao bệnh nhân nhập viện để làm điện não đồ video nhằm điều trị động kinh bằng phẫu thuật (khoảng 20% như trong một số nghiên cứu) và khoảng gần 30% bệnh nhân đi khám vì kháng thuốc thực tế lại bị các cơn không phải động kinh (Schmidt, 1991).

- *Mức độ thứ hai là ở một bệnh nhân động kinh*, có các yếu tố ngoại cảnh gây kháng thuốc làm cản trở tác dụng của các thuốc kháng động kinh. Chúng ta có thể kể ra đây như đái tháo đường kiểm soát kém (tăng đường huyết, nhưng nhất là hạ đường huyết tạo điều kiện thuận lợi cho cơn động kinh xuất hiện), bệnh lý tuyến giáp, mất cân bằng hormon trong hội chứng tiền mạn kinh nặng ở một số phụ nữ. Hay gấp nhất trong thực hành lâm sàng là đảo lộn lối sống với lịch ăn ngủ không điều độ, mất ngủ thường xuyên, có bệnh lý đi kèm như nghiện rượu và các rối loạn nhân cách hoặc đối với bệnh nhân tâm thần là các thuốc điều trị tâm thần có thể gây co giật như các thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc chống loạn thần. Cá biệt, các vấn đề liên quan đến yếu tố tâm lý cũng làm cho điều trị không hiệu quả do nhiều cơ chế khác nhau: Các yếu tố đơn thuần thuộc về tâm lý, tuy cơ chế tác động của chúng chưa được làm sáng tỏ, nhưng chúng có thể ảnh hưởng gây thay đổi lối sống làm bệnh nhân không uống thuốc kháng động kinh đều đặn. Một số bệnh nhân bị mắc một loại động kinh không thể điều trị được nhưng lại có thể trở nên hoàn toàn lành tính, thậm chí có thể kiểm soát được hoàn toàn chỉ bằng việc thay đổi hoàn toàn cuộc sống: Có mối quan hệ hôn nhân hạnh phúc, thoát khỏi không khí gia đình “ngột ngạt”, thay đổi công việc...
- Mức độ thứ ba là do *sự tuân thủ điều trị quá kém*. Đây là một hiện tượng không thể thay đổi ở một số bệnh nhân và đôi khi rất khó chứng minh được điều này. Ở những người này, khó khăn trong việc uống thuốc kháng động kinh đều đặn là do bệnh nhân không chấp nhận mình bị động kinh và họ giải thích việc không uống thuốc trước hết là do các tác dụng phụ của thuốc. Điều này lặp lại với mỗi loại thuốc mới khi được sử dụng. Các công trình nghiên cứu nghiêm túc nhất về vấn đề này đã khẳng định rằng chỉ khoảng 80% bệnh nhân được điều trị động kinh hoặc một bệnh mạn tính khác chịu uống thuốc nghiêm túc. Cũng có thể có tình huống bệnh nhân không thể tiếp cận được với việc điều trị vì các lí do xã hội hoặc tài chính như do một số thuốc kháng động kinh quá đắt và không thể được bao cấp khi phải điều trị dài ngày vì giá của một ngày nằm viện đã tăng cao hoặc trong những trường hợp đặc biệt, bệnh nhân hoàn toàn không có nguồn tài chính nào khác để chi trả cho điều trị, là điều thường gặp hiện nay.
- Mức độ cuối cùng được nói đến ở đây là việc *điều trị không đúng* làm nặng bệnh nặng lên. Nếu một số loại động kinh toàn bộ có thể chấn chấn nặng lên

khi sử dụng một số thuốc kháng động kinh thì hiện tượng này cũng có thể xảy ra đối với một số loại động kinh cục bộ. Tất nhiên đối với động kinh cục bộ, xác định hiện tượng này khó hơn nhưng thầy thuốc luôn cẩn thận, đặc biệt trong trường hợp phải kết hợp nhiều thuốc. Một phương pháp điều trị có thể không đúng vì dùng đủ liều hoặc do không bao giờ sử dụng các thuốc cố điển. Vấn đề điều trị không đúng còn thể hiện ở trường hợp thuốc gây tác dụng không mong muốn nặng (ví dụ, dị ứng nặng với carbamazepin hoặc phenytoin) làm bệnh nhân không bao giờ có thể được điều trị hiệu quả bằng phương pháp cổ điển.

Việc liệt kê các hoàn cảnh gây “sự giả kháng thuốc” cho thấy công việc của thầy thuốc lâm sàng có thể hết sức phức tạp. Cân cố gắng kiểm soát các vấn đề liên quan mà chúng ta nghĩ rằng chúng gây ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc kháng động kinh. Tất nhiên, nếu các cơn còn tồn tại trên lâm sàng thực sự là các cơn động kinh, ngay cả khi cơ chế của sự tồn tại dai dẳng đó không nói lên sự kháng thuốc thực sự, thì trong một số trường hợp, vấn đề các cơn động kinh không thể điều trị được tương đương với sự kháng thuốc thực sự.

Tính tương đối của sự kháng thuốc

Trên thực tế, có bệnh nhân động kinh không thể cải thiện được bằng bất cứ loại thuốc nào, trong khi lại có nhiều bệnh nhân kiểm soát cơn rất tốt chỉ bằng một loại thuốc. Một loại động kinh có thể tương đối kháng thuốc hoặc chỉ kháng thuốc trong một khoảng thời gian nhất định. Điều này đã được tác giả Schmidt (1991) nhắc đến và đưa ra một bảng phân loại sự kháng thuốc gồm 6 nhóm, trong đó chỉ có hai loại cuối cùng tương ứng với sự kháng thuốc thực sự. Khái niệm tính tương đối của hiện tượng kháng thuốc có thể rất khó được chấp nhận. Tuy nhiên, ở phần lớn những bệnh nhân được coi là “kháng thuốc”, các cơn động kinh vẫn đáp ứng một phần với điều trị. Có nhiều tình huống lâm sàng trong đó mặc dù điều trị, các cơn động kinh vẫn còn dai dẳng nhưng dưới dạng (chiếm số ít) bệnh nhân có hồi phục khả năng tự chủ về mặt xã hội (ví dụ như lái ô tô hoặc xe máy hoặc đi học đều đặn hơn). Nếu chỉ còn các cơn động kinh cục bộ đơn giản, ngắn mà người thân và nhất là bạn đồng nghiệp cũng khó nhận biết, tuy từng bệnh nhân, động kinh trở nên “có thể chấp nhận được” hoặc được coi là “có thể kiểm soát được”. Ngược lại, thế gặp những loại động kinh làm bệnh nhân khi được điều trị lại dễ bị tàn tật hơn do dưới tác dụng của điều trị, người bệnh mất khả năng tự bảo vệ mỗi khi có cơn. Do vậy, mặc dù tần số các cơn động kinh đã giảm đi nhiều nhưng những tác động của cơn động kinh và những nguy cơ bệnh nhân có thể gặp lại tăng lên rất nhiều vì bệnh nhân mất khả năng tự bảo vệ khi cơn xảy ra. Do vậy, thầy thuốc lâm sàng phải xác định mức độ trầm trọng thực tế của các cơn động kinh, thông qua việc tiếp xúc với bệnh nhân và trong thực hành họ cũng luôn cần tương đối hóa khái niệm kháng thuốc.

Trong một số trường hợp, một phương pháp điều trị hiệu quả có thể cũng mất tác dụng thoáng qua và loại động kinh đang được điều trị trở nên kháng

thuốc thoáng qua. Ở phần trên đã đề cập đến khả năng tác động của các yếu tố ngoại sinh, thuốc, các vấn đề xã hội và tâm lý đối với sự mất ổn định của một loại động kinh. Bệnh có thể nặng lên trong khi không tìm thấy được nguyên nhân cụ thể nào, lúc này cần biết động viên bệnh nhân chờ đợi vài ngày hoặc vài tuần để có lại sự ổn định trước đó. Đặc điểm này thường thấy trong bối cảnh một bệnh mạn tính như động kinh, buộc chúng ta phải chú ý tới khoảng thời gian tồn tại khi định nghĩa sự kháng thuốc. Một số thể động kinh rất nặng ở trẻ em bao gồm cả những bệnh nhân bị tổn thương não có thể khỏi (Goulden và cs, 1991) và thời gian hoạt động của một loại động kinh luôn rất khó dự đoán. Một số thể động kinh, đặc biệt là động kinh cục bộ, đặc trưng bằng các cơn động kinh xuất hiện không đều đặn: Xuất hiện hàng loạt cơn trong thời gian rất ngắn (một hoặc vài ngày trong một tháng hoặc một năm) một cách tự phát hoặc do tác động của một số thuốc làm giảm đáng kể tần số cơn nhưng lại làm các cơn tập hợp thành nhóm (thành “chùm”). Loại này có thể coi là một dạng kháng thuốc tương đối hoặc kháng thuốc một phần.

Cuối cùng là tình huống trong đó các cơn động kinh tồn tại dai dẳng chỉ là một phần nhỏ trong vấn đề sức khỏe chung của bệnh nhân và do vậy nó được coi là tương đối. Ví dụ trường hợp một người bị nhiều bệnh nặng một lúc như động kinh ở một bệnh nhân tâm thần rất nặng hoặc một số bệnh lý rất nặng gây động kinh như u não tiến triển, dị dạng não phức tạp, rối loạn chuyển hóa hoặc nhiễm trùng nặng (tai biến mạch máu não nặng, bệnh não nhiễm HIV, viêm não do virus...). Trong những hoàn cảnh trên, sự kháng thuốc cũng được coi là tương đối vì sự tiến triển của động kinh không chỉ phụ thuộc vào tác dụng của thuốc kháng động kinh. Chúng ta có thể kể đến một ví dụ kinh điển là các cơn động kinh tiến triển nặng kéo dài ở bệnh nhân bị u xơ cù Bourneville, các u xơ này làm tăng áp lực trong nội sọ do vậy việc đặt dẫn lưu dịch não tuỷ có thể làm cải thiện nhanh hoặc dần dần suy giảm các cơn động kinh.

Đặc trưng kháng thuốc của động kinh cục bộ, trên phương diện nào đó, cũng là tương đối. Một mặt, luôn phải tính đến bệnh cảnh nội khoa chung khi có nhiều bệnh lý đi kèm hoặc có nhiều nguyên nhân gây bệnh nặng và mặt khác là ảnh hưởng thực tế của loại động kinh đó cho dù nó vẫn tồn tại dai dẳng khi đã được điều trị. Khía cạnh sau cùng này, rất cơ bản, nói đến khái niệm về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, phần này sẽ được trình bày trong chương khác. May mắn là việc các cơn động kinh tồn tại dai dẳng dù đã được điều trị không phải luôn đồng nghĩa với điều trị thất bại.

Kháng thuốc trong thực hành lâm sàng

Chẩn đoán kháng thuốc của một loại động kinh phụ thuộc vào một loạt tiêu chuẩn. Cần phải cân nhắc các hội chứng động kinh, nguyên nhân gây động kinh, tuổi khởi phát cơn động kinh và thời gian tiến triển của động kinh, các đặc điểm trên diện não đồ, thời gian tồn tại của sự kháng thuốc. Rất nhiều yếu tố khác liên quan đến những điều kiện sử dụng các thuốc kháng động kinh.

Tất cả các loại động kinh có nguy cơ kháng thuốc không giống nhau. Những loại động kinh chủ yếu có thể xác định đều đã được phân loại trong bảng 9.2, dựa theo tính nhạy cảm thuốc hoặc kháng thuốc của chúng. Có vẻ như phần lớn động kinh toàn bộ nguyên phát nhạy cảm với thuốc và phần lớn động kinh toàn bộ cẩn nguyên ẩn hoặc toàn bộ triệu chứng đều kháng thuốc. Để tìm hiểu định nghĩa của những hội chứng động kinh khác nhau này, độc giả có thể tìm trong cuốn sách của Roger và cs, được cập nhật năm 2002 (“**Các hội chứng động kinh ở trẻ em và thanh thiếu niên**”, tái bản lần thứ ba). Tuy nhiên cần nhớ rằng:

- Một thể điển hình của động kinh toàn bộ nguyên phát, như động kinh giật cơ tuổi thiếu niên, trong một số ít trường hợp có thể kháng thuốc (khoảng 15%) (Gélisse và cs, 2001).
- Một số thể động kinh có thể kháng thuốc mà tiên lượng không xấu: những thể động kinh có kịch phát vùng thái dương – trung tâm ở trẻ em, lành tính, tự mất đi trước tuổi dậy thì, nhưng đôi khi không đáp ứng với điều trị.
- Trong những hội chứng động kinh kháng thuốc nặng nhất, ở một số bệnh nhân, có thể có hiệu quả điều trị dần trở nên tốt do sự nhạy cảm đổi với thuốc có thể thay đổi theo tuổi.

Động kinh cục bộ kháng thuốc, theo định nghĩa, nằm trong nhóm các loại động kinh cục bộ triệu chứng hoặc cẩn nguyên ẩn. Trên thực tế, không được quên rằng các loại động kinh cục bộ nguyên phát, đại diện là các thể có biểu hiện cơn phụ thuộc vào tuổi, giới hạn ở trẻ em, đôi khi có đặc tính kháng thuốc hoặc không đáp ứng với tác động của thuốc kháng động kinh, mặc dù tiến triển lành tính trong thời gian dài. Trong trường hợp này, sử dụng thuốc kháng động kinh chỉ có tác dụng tương đối, điển hình là động kinh cục bộ lành tính có nhọn kịch phát vùng trung tâm-thái dương ở trẻ em. Trong số các hội chứng động kinh đã được xác định, một số loại thường hay kháng thuốc. Có thể nêu một ví dụ điển hình đó là động kinh mặt trong thuỷ thái dương do xơ hoá hồi hải mã, trong nhóm này chỉ dưới 5% bệnh nhân được kiểm soát cơn hoàn toàn bằng điều trị nội khoa (Semah và cs, 1998).

- **Các tiêu chuẩn khác gắn với động kinh có thể được tóm tắt theo cách sau (loại trừ các tiêu chuẩn trên diện não đồ, được trình bày trong chương khác):**
 - Tuổi khởi phát động kinh chỉ có giá trị rất tương đối, vì những loại động kinh lành tính hoặc nặng có thể khởi bệnh ở bất kỳ tuổi nào.
 - Ngược lại, thời gian tồn tại của động kinh là một tiêu chuẩn quan trọng. Trên thực tế, các loại động kinh lành tính (trừ một số trường hợp ngoại lệ của nhóm động kinh toàn bộ nguyên phát, rất nhạy cảm với điều trị mặc dù chúng không lành tính theo nghĩa chính xác) tiến triển có thời gian nhất định. Do vậy, thời gian tồn tại của động kinh hoạt động trên 3 hoặc 4 năm là một tiêu chuẩn nghiêm về động kinh kháng thuốc (tồn tại dai dẳng).

Bảng 9.2. Các hội chứng động kinh chính và sự kháng thuốc, tuỳ theo tuổi khởi bệnh

1. Các hội chứng động kinh nhạy cảm thuốc

- Động kinh cục bộ nguyên phát ở trẻ còn bú.
- Động kinh giật cơ lành tính ở trẻ còn bú.
- Động kinh vắng ý thức ở trẻ em (dạng điển hình).
- Động kinh vắng ý thức ở thanh thiếu niên (dạng điển hình).
- Động kinh giật cơ tuổi thiếu niên.
- Động kinh với cơn lớn khi thức giấc.
- Các loại động kinh toàn bộ nguyên phát khác có cơn hiếm.

2. Các hội chứng động kinh có tính nhạy cảm thuốc thay đổi nhưng tiên lượng tốt

- Động kinh cục bộ thuỷ châm nguyên phát (dạng khởi phát sớm, Panayiotopoulos).
- Động kinh cục bộ nguyên phát có kịch phát nhọn vùng thái dương – trung tâm.

3. Các hội chứng động kinh nhạy cảm thuốc nhưng có tiên lượng khác nhau

- Động kinh vắng ý thức không điển hình (khởi phát sớm, với các cơn vắng ý thức có giật cơ...).
- Hội chứng Doose (động kinh giật-mất đứng).
- Hội chứng động kinh có nhọn sóng liên tục trong giấc ngủ chậm, Hội chứng Landau – Kleffner.
- Động kinh cục bộ thuỷ châm nguyên phát (dạng khởi phát muộn, Gastaut).
- Động kinh cục bộ căn nguyên ẩn và triệu chứng.
- Động kinh nhạy cảm ánh sáng.
- Động kinh phản xạ.
- Động kinh trong hội chứng GEFS+.
- Động kinh thuỷ trán ban đêm có tính chất gia đình.
- Động kinh thái dương có tính chất gia đình.

4. Các hội chứng động kinh kháng thuốc

- Bệnh não có giật cơ sớm và hội chứng Ohtahara.
- Các cơn cục bộ ở trẻ còn bú.
- Hội chứng động kinh co thắt ở trẻ em.
- Động kinh kết hợp với tràn dịch não một bên.
- Hội chứng Dravet (động kinh giật cơ nặng ở trẻ còn bú).
- Hội chứng Lennox-Gastaut.
- Hội chứng Rasmussen.
- Động kinh giật cơ tiến triển.
- Động kinh mặt trong thuỷ thái dương có xơ hoá hồi hải mã.
- Động kinh kết hợp với loạn sản vỏ não khu trú (loại Taylor).
- Động kinh kết hợp với loạn sản các tế bào niêm mạc thần kinh.

- Thời gian tồn tại để một loại động kinh được coi là kháng thuốc thường khác với thời gian tiến triển toàn bộ của loại động kinh đó. Trên thực tế, việc điều trị tối đa động kinh không bao giờ được thực hiện ngay từ khi mới khởi phát bệnh và các cơn động kinh có thể đã được kiểm soát tốt trong một thời gian trước khi chúng mất tính nhạy cảm với thuốc kháng động kinh. Đối với một số loại động kinh, dù chỉ trong một khoảng thời gian ngắn nhưng cũng đủ để xác định tính kháng thuốc: Dựa trên đáp ứng của cơn với chế độ điều trị đúng đắn có thể cho phép dự đoán được tới 90% sự hiện diện của tính kháng thuốc (Brodie và Kwan, 2002). Tuy nhiên, các dữ liệu trước đây (Collaborative Groupe, 1992) đã đề cập tới khoảng thời gian hai năm, sau khoảng thời gian đó nếu động kinh không được kiểm soát thì sẽ có rất ít khả năng cải thiện dưới tác dụng của điều trị.
- Thể cơn động kinh trong quá trình tiến triển là một tiêu chuẩn cần nhưng chỉ tương đối. Trên thực tế, phần lớn các thuốc kháng động kinh xoá bỏ khá dễ dàng các cơn động kinh toàn bộ首发 và để lại các cơn động kinh cục bộ kháng thuốc. Các cơn cục bộ này có thể đơn giản hoặc phức tạp, tùy theo thuật ngữ kinh điển. Nếu trong tiền sử đã có trạng thái động kinh thì có nghĩa là thể động kinh nặng. Tuy nhiên, cần nhớ rằng các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật và các trạng thái động kinh có thể là các yếu tố gây nhầm lẫn, ví dụ: các triệu chứng của hội chứng cai do ngừng thuốc đột ngột.
- Tần suất các cơn động kinh và sự phân chia của chúng theo thời gian là những tiêu chuẩn quan trọng. Đặc trưng của một trường hợp động kinh cục bộ kháng thuốc điển hình là tần suất các cơn động kinh khá ổn định.
- Khái niệm về tàn tật do các cơn động kinh gây ra mang tính rất chủ quan và hay thay đổi. Đối với một số bệnh nhân, có một vài cơn động kinh một năm là không thể chấp nhận được trong khi đối với những bệnh nhân khác, tuy có vài cơn trong một tháng nhưng chất lượng cuộc sống vẫn tốt. Tất nhiên, thể động kinh là một yếu tố quyết định tới sự ảnh hưởng của cơn và chính bệnh nhân, chứ không phải thầy thuốc, là người đánh giá sự ảnh hưởng của các cơn động kinh lên chất lượng cuộc sống.
- Nguyên nhân gây động kinh đóng vai trò chủ đạo giúp nhận ra đặc tính kháng thuốc của loại động kinh đó. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh cộng hưởng từ hạt nhân đã cho phép xác định một số nguyên nhân gây động kinh cục bộ kháng thuốc. Ngoài xơ cứng hồi hải mã, đã được đề cập đến, có thể kể ra các loạn sản khu trú và loạn sản các tế bào biểu bì thần kinh. Ngoài ra, động kinh do các nguyên nhân khác như u hoặc các dị dạng não có tiên lượng rất khác nhau.
- **Các tiêu chuẩn gắn với việc điều trị động kinh cũng được tổng kết chi tiết trên quan điểm được lý học. Trong thực hành, chúng ta cần nhớ các yếu tố sau :**

- Bệnh nhân phải được điều trị, trong một khoảng thời gian đủ dài để cho phép đánh giá đúng hiệu quả, bằng ít nhất ba loại thuốc kháng động kinh mạnh và ít nhất có một lần kết hợp thuốc. Các nghiên cứu có đối chứng đã chỉ ra rằng nếu không theo cách điều trị trên cơ hội kiểm soát được động kinh rất ít (Brodie và Kwan, 2002).
- Các thuốc kháng động kinh phải được cho đủ liều, được tính theo mg/kg cân nặng, hoặc (tốt hơn) tính theo nồng độ thuốc trong máu.
- Trong số các thuốc đã được thử dùng đơn trị liệu phải có các loại carbamazepin (và/hoặc oxcarbamazepin), phenytoin và valproat (Gillman và cs, 1994). Ngày nay, cần thêm topiramat vì hiệu quả của thuốc này đối với động kinh cục bộ kháng thuốc đã được khẳng định.
- Trong số các phương pháp kết hợp thuốc, kết hợp valproat và lamotrigin cho thấy hiệu quả tốt. Đối với một số bệnh nhân, cần phải kết hợp 3 loại thuốc kháng động kinh. Tuy nhiên, số liệu của các nghiên cứu đối chứng không khẳng định hiệu quả của sự kết hợp này.
- Các thuốc kháng động kinh khác, dùng đơn độc hoặc kết hợp thuốc, có thể được dùng tuỳ từng bệnh nhân, tuỳ theo nguyên nhân gây động kinh (ví dụ, vigabatrin trong một số loại dị dạng não) hoặc tuỳ theo chẩn đoán chỉ định đối với các thuốc kháng động kinh đã được kể ra trên đây. Vị trí của các thuốc kháng động kinh mới như tiagabine, gabapentin hoặc levetiracetam chưa được khẳng định rõ trong bệnh cảnh của các loại động kinh cục bộ kháng thuốc nhưng chúng cần được thử và đối với một số bệnh nhân, điều này cần được thực hiện rất nhanh.
- Trong trường hợp không chắc chắn về thời gian dùng thuốc, khả năng dung nạp (không dung nạp giả hiệu, các tác dụng phụ không đặc hiệu hoặc bị đánh giá quá mức), có thể thử dùng lại phương pháp điều trị đã bị đánh giá quá vội và là không hiệu quả hoặc dung nạp kém, nhưng lần này cần đánh giá thận trọng và chi tiết về hiệu quả và khả năng dung nạp.

Phương pháp thực hiện, đối với một nhà động kinh học khi khám lần đầu tiên cho bệnh nhân được chẩn đoán động kinh kháng thuốc là một công việc rất đặc biệt, kéo dài và chi tiết, có thể cần phải tiếp xúc nhiều lần với bệnh nhân và người thân của họ. Công việc này cần sự đối chứng các dữ liệu lâm sàng, được lý và các thông tin trên xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thần kinh. Có thể phải đánh giá lại toàn bộ hồ sơ bệnh nhân và thực hiện một phương pháp điều trị hiệu quả bằng cách sử dụng một thuốc kháng động kinh cổ điển như carbamazepin với liều cao hơn rất nhiều vì liều dùng của thuốc này rõ ràng đã được sử dụng không đầy đủ ngay cả khi "nồng độ thuốc trong máu" đã đạt nồng độ điều trị.

Kết luận

Khái niệm kháng thuốc phải được các thầy thuốc lâm sàng sử dụng trong một phạm vi nhất định. Trước hết, nó bao gồm các tình huống lâm sàng trong đó chúng ta không thể hy vọng, trong thời gian ngắn hoặc trung bình, cải

thiện được các cơn động kinh khi sử dụng thuốc kháng động kinh hay chính xác hơn là cải thiện động kinh làm cho bệnh này không còn gây tàn tật nhiều cho bệnh nhân. Hiện nay, những cơ chế kháng thuốc của các loại động kinh chỉ được biết một phần (Elger, 2003). Người thầy thuốc lâm sàng cần nhớ rằng rất nhiều nhiễu có thể giống với một trường hợp kháng thuốc và điều trị thuốc kháng động kinh cần một khoảng thời gian nhất định mới chứng tỏ được hiệu quả của nó. Một loại động kinh có thể tiến triển tự nhiên thành khởi hoàn toàn hoặc một phần (làm nó trở nên có thể chịu đựng được), ngay cả khi sau nhiều năm được điều trị và theo dõi đúng vẫn còn các cơn động kinh. Cũng cần lưu ý tìm các nguy cơ tiềm tàng (về chức năng, xã hội và sinh mạng) gây tồn tại dai dẳng những cơn động kinh. Đôi với một số loại động kinh cục bộ có những nguyên nhân đặc biệt thì thầy thuốc không giúp ích gì được cho bệnh nhân nếu không sử dụng một phương pháp điều trị khác ngoài điều trị thuốc, ví dụ như phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brodie M, Kwan P. (2002). Staged approach to epilepsy management. Neurology; 58 (Suppl. 5) :2-8.
2. Collaborative Group for the study of epilepsy. (1992). Prognosis of epilepsy in newly referred patients. A multicenter prospective study of the effect of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Epilepsia; 3 :45-51.
3. Elger CE. (2003). Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue. Epilepsia;44 (Suppl. 5) :9-15.
4. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. (2001). Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.;70(2):240-243.
5. Gilman JT, Duchowny M, Jayakar P, Resnick TH. (1994). Medical intractability in children evaluated for epilepsy surgery. Neurology; 4 :1341-1343.
6. Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson SA. (1992). Epilepsy in children with mental retardation. A cohort study. Epilepsia; 3 : 690-697.
7. Nashef L, Fish DR, Sander JWAS, Shorvon SD. (1995). Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy in a tertiary referral centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry; 5 :462-464.
8. Schmidt D. (1991). Medical intractability in partial epilepsies. In :Lders H ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press,: 83-90.
9. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglion D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. (1998) Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology; 5 :1256-1262.
10. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S. (1998). Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med; 33 :1715-1722.

TƯƠNG TÁC THUỐC KHÁNG ĐỘNG KINH

Khi dùng phối hợp các thuốc có thể xảy ra các phản ứng chéo tương tác với nhau và nhóm thuốc kháng động kinh cũng không nằm ngoài qui luật này. *Tương tác thuốc* có thể xảy ra thông qua cơ chế *dược lực học* (pharmacokinetic)- liên quan đến quá trình hấp thu, phân phổi, vận chuyển, chuyển hoá và đào thải thuốc gốc hoặc cơ chế *dược động học* (pharmacodynamic)- liên quan đến các cơ chế tác dụng tại receptor. Các tương tác thông qua cơ chế dược lực học thường gây các triệu chứng không mong muốn nhưng lại có thể đề phòng được. Ngược lại, tương tác thuốc thông qua cơ chế dược động học có thể tạo ra các tác dụng mong muốn hoặc không mong muốn nhưng lại không thể lường trước được. Để điều trị động kinh có hiệu quả, tránh tối đa các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra khi phối hợp thuốc, thầy thuốc phải nắm vững được các khả năng tương tác thuốc có thể xảy ra.

Tương tác dược lực học

Hấp thu và phân phổi thuốc

Thông thường thuốc kháng động kinh đưa vào theo đường uống đều hấp thu tốt nếu không có các phản ứng tương tác thuốc, cản trở sự hấp thu. Các chất kháng acid có chứa các ion dương hoá trị 2 như sucralfat nếu đưa thuốc theo đường ống thông dạ dày có thể hạn chế hấp thu phenytoin làm nồng độ thuốc này trong máu giảm. Một số thuốc kháng động kinh uống vào bữa ăn có thể bị hạn chế hấp thu làm nồng độ đỉnh trong huyết thanh giảm. Do nồng độ thuốc giảm, để đạt hiệu điều trị, phải dùng tăng liều dần đến tăng khả năng xuất hiện tác dụng phụ. Tiagabin là thuốc hấp thu nhanh nhưng nếu uống vào bữa ăn có nhiều lipid, thời gian đạt đến nồng độ đỉnh chậm lại 2 đến 3 giờ và nồng độ đỉnh trung bình giảm đến 40%. Thức ăn cũng có thể làm chậm hấp thu của các thuốc như valproat, phenobarbital, topiramat. Khi uống oxcarbamazepin vào bữa ăn, nồng độ cực đại của các chất chuyển hoá có hoạt tính trong huyết thanh giảm đi 17% nhưng thời gian đạt đến nồng độ đỉnh không bị thay đổi. Ngược lại, khi uống vào bữa ăn, tốc độ hấp thu của phenytoin tăng lên.

Một số thuốc hấp thu phụ thuộc vào liều. Ví dụ, gabapentin hấp thu vào ruột thông qua cơ chế khuếch tán. Nếu dùng 400 mg x 3 lần/24 giờ, tác dụng sinh khả dụng là 55%. Nhưng khi tăng đến 1200-1600 mg/24 giờ tác dụng này giảm chỉ còn 38-29%. Như vậy, liều dùng càng cao, một số thuốc càng khó hấp thu và để có tác dụng điều trị mong muốn, mỗi khi có nhu cầu tăng liều phải dùng liều rất cao. Tuy nhiên, hấp thu của loại thuốc này lại không bị ảnh hưởng bởi các thành phần thức ăn nếu uống vào bữa ăn.

Gắn protein

Các thuốc kháng động kinh tồn tại trong máu dưới dạng tự do và dạng gắn với các phân tử protein. Thay đổi việc gắn với các protein này có thể gây các

phản ứng tương tác thuốc và làm nhận định nhầm khi đo nồng độ thuốc trong huyết thanh. Cho đến hiện nay, việc xác định nồng độ thuốc kháng động kinh trong huyết thanh vẫn dựa trên định lượng nồng độ thuốc toàn phần (bao gồm *thành phần tự do* - có hoạt tính điều trị và *thành phần gắn với protein* - không có tác dụng điều trị). Đối với các thuốc kháng động kinh có khả năng gắn protein, một khi có sự thay đổi về gắn, tức là thay đổi tỷ lệ giữa thành phần tự do và thành phần gắn protein, sẽ làm thay đổi hiệu quả điều trị cũng như độc tính của thuốc.

Các phản ứng tương tác về gắn protein sẽ xảy ra nếu dùng phối hợp hai loại thuốc có khả năng gắn protein cao (gắn trên 90%). Lúc này, do số lượng receptor trên các phân tử protein chỉ có hạn nên xảy ra hiện tượng tranh chấp vị trí gắn. Khi thuốc A tranh chấp vị trí gắn với thuốc B, nồng độ thành phần tự do của thuốc B sẽ đột ngột tăng lên do không còn vị trí gắn. Điều này sẽ không những làm tăng tác dụng được học của thuốc B mà còn gây ảnh hưởng cả đến các men chuyển hoá thuốc ở gan. Các thuốc như phenytoin được thải trừ dựa trên nồng độ thành phần tự do trong gan và khả năng chuyển hoá thuốc của chính bản thân gan. Khi thành phần tự do của thuốc tăng, độ thanh thải toàn bộ của thuốc cũng tăng làm nồng độ toàn phần của thuốc trong huyết thanh khi đó sẽ giảm đi. Nồng độ thành phần tự do của thuốc kháng động kinh phụ thuộc vào liều và độ thanh thải nội sinh của thuốc. Do vậy, khi thay thế thuốc, mặc dù nồng độ thành phần tự do có thể tăng thoáng qua ở một giai đoạn nào đó, nhưng hoạt động của men chuyển hoá thuốc sẽ vẫn không có thay đổi và nồng độ thành phần tự do sẽ quay về chỉ số ban đầu (trước khi có tương tác thuốc). Trong trường hợp này, việc đo nồng độ thành phần tự do của thuốc là giải pháp lựa chọn hợp lý. Các thuốc kháng động kinh như phenytoin, valproat và tiagabine có khả năng gắn protein mạnh. Khi phối hợp, có thể xảy ra thay đổi gắn kết nhưng rất khó thấy biểu hiện trên lâm sàng. Cho dù gắn mạnh với protein nhưng tiagabine lại không tranh chấp với phenytoin và valproat. Trong khi đó, nếu phenytoin và valproat phối hợp với nhau sẽ xảy ra phản ứng tương tác không những làm thay đổi việc gắn protein mà còn ức chế cả chuyển hoá thuốc. Người ta cũng thấy muối naproxen và aspirin cũng làm thuốc kháng động kinh rời khỏi vị trí gắn của nó và có thể gây ngộ độc từng đợt.

Chuyển hoá tại gan

Hầu hết các phản ứng tương tác thuốc xảy ra liên quan đến quá trình chuyển hoá thuốc tại gan. Các thuốc không chuyển hoá tại gan sẽ không có biểu hiện tương tác thuốc. Trong các thuốc kháng động kinh thường dùng, chỉ có gabapentin và levetiracetam là chất không chuyển hoá ở gan và hoàn toàn thải trừ qua thận.

Chuyển hoá của các thuốc kháng động kinh rất khác nhau và kết quả của các quá trình chuyển hoá này có thể tạo ra các sản phẩm có hoạt tính (sản phẩm có tác dụng được lý) hoặc không có hoạt tính. Các thuốc như carbamazepin, oxcarbamazepin và primidon chuyển hoá tạo ra các sản phẩm có

hoạt tính, qua đó làm tăng tác dụng hoặc tăng độc tính của thuốc gốc. Phenobarbital, carbazepin, phenytoin đôi khi cũng tạo ra các sản phẩm chuyển hoá trung gian có hoạt tính không ổn định. Quá trình chuyển hoá thuốc có thể tạo nên các gốc tự do và oxid aren dẫn đến các hội chứng tăng nhạy cảm đối với thuốc gây quái thai.

Có một số thuốc tác động cả vào khâu chuyển hoá ở gan lẫn thải trừ qua thận như topiramat. Các thuốc kháng động kinh chuyển hoá tại gan có thể không ảnh hưởng gì đến các men chuyển hoá thuốc kháng động kinh của gan nhưng lại có thể *cảm ứng* hoặc *ức chế* các men chuyển hoá các thuốc khác. Khả năng chuyển hoá thuốc của mỗi cá thể không giống nhau. Quá trình oxy hoá thông qua hệ thống cytochrom P450 (CYP) có thể bị tổn thương ở người bị bệnh gan. Phụ nữ có thai và người cao tuổi khả năng chuyển hoá của gan và bài tiết của thận giảm làm quá trình tương tác thuốc có thể xuất hiện ở những mức độ khác nhau.

Các thuốc kháng động kinh được thải trừ chủ yếu ở gan thông qua một số hệ men chuyển hoá như CYP (cytochrom), UGT (Uro Glucoronyl Transferase), epoxide hydrolase (của tiêu thải). Trong các hệ men này, hệ CYP đóng vai trò quan trọng nhất và được chia thành 18 họ, 43 dưới họ, 25 isoenzym (ký hiệu các họ bằng số thứ tự Latinh, các dưới họ bằng chữ cái in hoa, các isoenzym bằng số thứ tự Latinh) (bảng 9.3).

Ví dụ: CYP 1A2 (CYP họ 1, dưới họ nhóm A và isoenzym nhóm 1).

Trong các loại CYP thì CYP1, CYP2, CYP3 với 7 isoenzym là CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 các nhóm men quan trọng nhất để chuyển hoá thuốc kháng động kinh. Trong các nhóm này, CYP 2C9, 2C19, 3A4 liên quan nhiều nhất đến tương tác dược lực học của thuốc kháng động kinh.

Bảng 9.3. Các nhóm men tham gia chủ yếu vào chuyển hóa các thuốc kháng động kinh

CYP 3A4: Carbamazepin, ethosuximid, tiagabine, zonisamide

CYP 2C9: Phenobarbital, phenytoin, valproate

CYP 2C19: Phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproate

UGT: Lamotrigine, valproate, lorazepam

Epoxid hydrolase: Carbamazepine epoxid

Cảm ứng men chuyển hóa thuốc ở gan

Có nhiều thuốc kháng động kinh cổ điển có xu hướng gây cảm ứng hệ men CYP như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital và primidon. Không giống hiện tượng xúc tác men (có tác dụng đẩy nhanh tốc độ phản ứng hóa học), *cảm ứng men* là quá trình làm tăng tổng hợp các protein là men phổi hợp với sự tăng sinh của hệ thống nội cơ tương trao qua đó làm tăng khả năng

chuyển hóa thuốc của gan. Khi người bệnh dùng nhiều thuốc kháng động kinh một lúc hoặc phối hợp với một số thuốc điều trị bệnh khác có thể dẫn đến hiện tượng cảm ứng men (bảng 9.3).

Do bản chất của cảm ứng men là quá trình tạo mới men nên xảy ra từ từ (từ vài ngày đến vài tuần) và phụ thuộc vào liều các thuốc đang dùng (liều càng cao, khả năng cảm ứng men càng lớn). Thời điểm có các biểu hiện lâm sàng do cảm ứng men phụ thuộc vào thời gian bán hủy của thuốc gây cảm ứng và tốc độ tổng hợp của men chuyển hóa do cảm ứng gây ra. Ví dụ: Biểu hiện lâm sàng do cảm ứng men của phenobarbital chỉ xuất hiện vài tuần sau khi dùng. Hậu quả của cảm ứng men vẫn kéo dài vài ngày, thậm chí vài tuần sau ngừng thuốc cho đến khi hệ men của gan hồi phục lại bình thường hoàn toàn. Như vậy cảm ứng men là một quá trình có thể hồi phục và sự hồi phục này phụ thuộc vào liều thuốc đang dùng. Ví dụ phenobarbital là chất gây cảm ứng men nên khi dùng phối hợp với lamotrigin sẽ làm tăng sản xuất men chuyển hóa lamotrigin. Vì một lý do nào đó, dừng phenobarbital sẽ làm tăng nồng độ lamotrigin do sự cảm ứng sản xuất hệ men chuyển hóa thuốc này không còn. Tuy nhiên, do quá trình hồi phục xảy ra từ từ nên khi đã dừng phenobarbital nồng độ lamotrigin sẽ tăng tạm thời (lúc này rất dễ nhầm với ngộ độc lamotrigin).

Nếu quá trình chuyển hóa thuốc tạo ra sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính thì cảm ứng men sẽ gây tăng hiệu lực của thuốc trong khi nồng độ thuốc gốc lại giảm. Ví dụ, dùng phenytoin (chất cảm ứng men) phối hợp với carbamazepin có thể làm giảm nồng độ carbamazepin trong huyết thanh nhưng lại làm tăng nồng độ carbamazepin epoxid- một chất chuyển hóa có hoạt tính. Do vậy, mặc dù nồng độ thuốc gốc giảm nhưng vẫn có thể bị ngộ độc thuốc. Cơ chế này giải thích khả năng gây quái thai khi dùng đa trị liệu thuốc kháng động kinh.

Yếu tố di truyền cũng có thể đóng vai trò trong việc làm tăng khả năng cảm ứng men của thuốc. Đối với một số người thiếu men epoxid hydrolase, việc sử dụng phối hợp thuốc kháng động kinh trộn nên rất nguy hiểm do dễ bị ngộ độc.

Hiện tượng cảm ứng men có thể ảnh hưởng đến việc sử dụng thuốc trong ngày qua việc thay đổi thời gian đáy-dính trong huyết thanh của thuốc. Về nguyên tắc, chỉ cần ngày dùng một lần đối với thuốc có thời gian bán hủy 24 giờ. Tuy nhiên, nếu dùng phối hợp với một thuốc gây cảm ứng men phải dùng nhiều lần trong ngày do thời gian bán hủy của thuốc giảm.

Các thuốc gây cảm ứng men thường làm giảm kể nồng độ thuốc kháng động kinh. Do vậy, ngày nay người ta có xu hướng nghiên cứu các loại thuốc kháng động kinh mới không chuyển hóa theo hệ thống men gan với hy vọng tránh được tối đa hiện tượng tương tác thuốc. Ví dụ như levetiracetam, một mặt không chuyển hóa thành các sản phẩm có hoạt tính qua hệ CYP và UGT, mặt khác lại thải trừ qua thận do vậy không chịu tác động của tương tác thuốc. Cũng tương tự, gabapentin và vigabatrin cũng hoàn toàn thải trừ qua thận nên không chịu sự tương tác thuốc. Tuy nhiên, một số thuốc kháng động

kinh thế hệ mới vẫn có thể bị cảm ứng men như tiagabine, zonisamide, topiramate, lamotrigine. Độ thanh thải của tiagabine, zonisamide, topiramate, lamotrigine, phenytoin, valproate tăng khi dùng phối hợp với carbamazepine, primidon, phenobarbital (là các chất cảm ứng mạnh với hệ men CYP và UGT). Đặc biệt đối với tiagabine, lamotrigine khi bị cảm ứng men, liều điều trị có thể thậm chí phải tăng gấp đôi liều thông thường.

Trong nhóm các thuốc kháng động kinh mới, felbamate và oxcarbamazepine có thể gây cảm ứng men CYP 3A4, do đó làm giảm nồng độ carbamazepine trong huyết thanh khi dùng phối hợp nhưng lại làm tăng nồng độ các chất chuyển hóa có hoạt tính (carbamazepine epoxide) của thuốc này. Mặc dù có cấu trúc giống carbamazepine nhưng oxcarbamazepine lại chuyển hóa nhờ men ketoreductase thành một chất có hoạt tính là 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine. Sản phẩm này lại bị glucoronyl hóa và thải trừ qua thận. Do vậy, khi phối hợp với oxcarbamazepine sẽ ít xảy ra tương tác thuốc hơn là với carbamazepine. Khi đang phối hợp phenytoin và carbamazepine chuyển sang phenytoin và oxcarbamazepine, cảm ứng men giảm sẽ làm tăng nồng độ phenytoin. Tuy nhiên nếu phối hợp oxcarbamazepine với lamotrigine, cảm ứng men lại làm giảm nồng độ lamotrigine.

Gabapentin, tiagabine, zonisamide và tiracetam không gây cảm ứng men. Lamotrigine có thể gây cảm ứng nhẹ men hệ UGT qua đó làm cảm ứng chính quá trình chuyển hóa của thuốc này cũng như giảm nhẹ nồng độ valproate. Tương tự, khi dùng carbamazepine cũng có thể xảy ra hiện tượng tự cảm ứng dẫn đến độ thanh thải tăng gấp đôi sau 3 đến 4 tuần.

Hiện tượng cảm ứng men xảy ra không những do phối hợp các thuốc kháng động kinh với nhau mà còn xuất hiện khi dùng phối hợp thuốc kháng động kinh với một số thuốc khác. Các men chuyển hóa theophylline, warfarin, corticosteroid, chloramphenicol, digoxin, nifedipine, quinidine, propranolol, procainamide, thuốc chống trầm cảm ba vòng, cyclosporine đều có thể bị các thuốc kháng động kinh cảm ứng. Do vậy, cần nhớ rằng việc cắt thuốc kháng động kinh khi đang dùng phối hợp sẽ làm nồng độ các thuốc nêu trên tăng do hệ men chuyển hóa không còn bị cảm ứng và dễ xảy ra tình trạng ngộ độc thuốc.

Topiramate là một thuốc gây cảm ứng yếu hệ CYP 3A4 nên không gây biểu hiện gì đáng kể trên lâm sàng nhưng nếu dùng với thuốc chống thụ thai (ethynodiol) lại có thể làm giảm hiệu quả tránh thai của thuốc này.

Các thuốc kháng động kinh cảm ứng hệ men CYP đều làm giảm hiệu quả của thuốc chống thụ thai dùng phối hợp, giảm nồng độ vitamin D (gây loãng xương). Thuốc kháng động kinh cũng làm giảm nồng độ vitamin K nên ở phụ nữ có thai dùng thuốc kháng động kinh nên vào thời gian sinh nở có thể gây biến chứng chảy máu ở mẹ và con (xem mục *Động kinh và thai ngén*).

Một số thuốc khác cũng gây cảm ứng men chuyển hóa thuốc kháng động kinh như rifampin, acetaminophen, thuốc chống ung thư (vinblastine, cisplatinium, bleomycin, adriamycin) v.v.

Ức chế men chuyển hóa thuốc ở gan

Ức chế men chuyển hóa thuốc thường xảy ra khi hai thuốc dùng phối hợp cạnh tranh cùng một vị trí men. Cụ thể, khi hai thuốc A và B cùng chung một men chuyển hóa ở gan, nếu thuốc A gắn với men nhiều sẽ làm giảm chuyển hóa của thuốc B và như vậy nồng độ thuốc B tăng. Nếu biết được con đường chuyển hóa của thuốc, khi phối hợp sẽ tránh được hiện tượng tương tác thuốc xảy ra.

Quá trình ức chế men phụ thuộc vào liều thuốc dùng và xảy ra rất nhanh, dễ dẫn đến ngộ độc thuốc. Trong các thuốc kháng động kinh valproat, felbamat, topiramat có liên quan đến ức chế men khi phối hợp thuốc. Valproat ức chế các isoenzym của CYP 2C, UGT và epoxid hydrolase. Do không tác động rõ vào CYP 3A4 nên khi phối hợp với carbamazepin không có gì đặc biệt xảy ra. Trong khi đó, do ức chế men epoxid hydrolase nên valproat ức chế thải carbamazepin epoxid. Lúc này mặc dù định lượng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh vẫn bình thường nhưng ngộ độc thuốc vẫn có thể xảy ra. Cũng xảy ra hiện tượng tương tự nếu phối hợp valproat với phenobarbital.

Khi phối hợp valproat và phenytoin, phản ứng xảy ra phức tạp hơn do phối hợp hai cơ chế cạnh tranh gắn protein và cơ chế ức chế men chuyển hóa thuốc; Nồng độ toàn phần của phenytoin giảm nhưng nồng độ thành phần tự do lại tăng.

Lamotrigin đặc biệt nhạy cảm với tác dụng ức chế men của valproat làm thời gian bán hủy tăng lên gấp đôi. Hiện tượng tương tác thuốc này làm tăng tác dụng phụ (gây ngứa) của lamotrigin khi dùng phối hợp với valproat.

Felbamat ức chế chọn lọc CYP 2C19, do đó ức chế chuyển hóa phenobarbital và phenytoin. Topiramat và oxcarbamazepin ức chế CYP 2C19 làm tăng nồng độ phenytoin. CYP 2C19 là đường chuyển hóa phụ của phenytoin nhưng càng tăng liều, con đường này càng tham gia nhiều vào thải trừ thuốc. Ngược lại, CYP 2C9 ở liều càng cao thì tác dụng càng hạn chế do bị bao hòa các điểm gắn. Phản ứng giữa topiramat chỉ xảy ra rõ khi nồng độ phenytoin cao trong máu.

Felbamat có thể làm giảm thải trừ valproat thông qua ức chế β -oxy hóa.

Gabapentin, tiagabine và levetiracetam không gây ức chế hệ CYP, UGT và epoxid hydrolase.

Các thuốc không phải kháng động kinh cũng có thể ức chế chuyển hóa thuốc kháng động kinh. Các thuốc ức chế hệ CYP 3A4 ức chế chuyển hóa carbamazepin gồm các kháng sinh nhóm kháng sinh macrolid (erythromycin, clarythromycin, troleandomycin), propoxyphen, verapamil, diltiazem, fluoxetine, danazol, isoniazid, nicotinamide. Đối với oxcarbamazepin, thuốc này lại không bị cimetidin, erythromycin hoặc dextropropoxyphen ức chế men chuyển hóa. Chuyển hóa phenytoin có thể bị các thuốc sau đây ức chế: Chloramphenicol, isoniazid, sulfonamid, miconazole, fluconazole, ticlopidine, cimetidine, omeprazole,

diltiazem, disulfiram, trazodon, fluoxetine, imipramine, metronidazole, amiodarone. Sự tương tác giữa các thuốc nêu trên đối với các thuốc kháng động kinh biểu hiện rất khác nhau và tùy thuộc từng cá thể.

Trong thực hành, thầy thuốc thường dựa trên liều lượng thuốc kháng động kinh trong huyết thanh phối hợp với các dấu hiệu lâm sàng để xác định hiệu quả cũng như ngộ độc thuốc. Tuy nhiên, như đã trình bày, có một số tương tác thuốc không thể xác định được dựa trên định lượng nồng độ thuốc trong máu do: 1/ Thay đổi nồng độ sản phẩm chuyển hóa có hoạt tính trong khi nồng độ thuốc gốc không thay đổi. 2/Thay đổi khả năng gắn protein của thuốc làm tăng nồng độ thành phần tự do của thuốc nhưng nồng độ toàn phần không thay đổi. Các tác dụng phụ sẽ xảy ra nếu tương tác thuốc tạo ra nhiều chất chuyển hóa có độc tính hoặc con đường thải trừ thuốc bị ức chế.

Bảng 9.4. Các hiện tượng tương tác dược lực học cần lưu ý

Tên thuốc	Tác động lên các thuốc khác	Chịu ảnh hưởng của các thuốc khác
Phenytoin	Cảm ứng men	Hấp thu có thể bị thay đổi, có thể bị đẩy khỏi vị trí gắn, có thể bị cảm ứng/ức chế.
Carbamazepine	Cảm ứng men	Có thể bị cảm ứng/ức chế, tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính
Phenobarbital	Cảm ứng men	Có thể bị cảm ứng/ức chế
Primidon	Cảm ứng men	Có thể bị cảm ứng, tạo ra chất chuyển hóa có hoạt tính
Valproate	Ức chế men, có thể rời vị trí gắn protein	Có thể bị cảm ứng/ức chế, rời vị trí gắn protein
Gabapentin	Không	Không
Lamotrigine	Không	Có thể bị cảm ứng/ức chế
Topiramate	Ức chế đặc hiệu CYP2C19, cảm ứng thuốc chống thụ thai	Có thể bị cảm ứng
Tiagabine	Gắn protein mạnh	Có thể bị cảm ứng, có thể bị rời vị trí gắn protein
Zonisamide	Không	Có thể bị cảm ứng/ức chế
Oxcarbamazepine	Cảm ứng nhẹ, cảm ứng thuốc chống thụ thai, ức chế đặc hiệu CYP 2C19, VGT.	Chuyển hóa thành MDH, Có thể bị cảm ứng
Levetiracetam	Không	Không
Felbamate	Ức chế và cảm ứng đặc hiệu	Có thể bị cảm ứng/ức chế

Bài tiết

Thuốc được bài tiết qua nước tiểu hoặc đường phân. Hiện tượng tương tác thuốc hiếm gặp tại thận. Tuy nhiên, ở người cao tuổi hoặc bệnh thận có giảm mức lọc cầu thận, có thể gây tăng nồng độ thuốc trong máu, lúc này cần giảm liều cho người bệnh. Vigabatrin, gabapentin, levetiracetam là các thuốc kháng động kinh được thải trừ qua thận nên nồng độ các thuốc này chỉ thay đổi khi chức năng thận bị tổn thương.

Tương tác dược động học

Hiện nay người ta còn hiểu rất ít về tương tác dược động học và trên thực tế không thể dự đoán trước được loại tương tác này (bảng 9.4). Giả thuyết cho rằng khi thuốc A phối hợp với thuốc B làm tăng tác dụng hoặc độc tính của thuốc B không phải vì thuốc A hoạt động cùng cơ chế như thuốc B mà sự tương tác giữa hai thuốc này tạo ra một “dòng thác” các phản ứng tương hỗ dẫn đến các sản phẩm chuyển hóa mà phương pháp thông thường không đo lường được. Cũng có một giả thuyết khác cho rằng thuốc A sẽ có vai trò khuyếch đại tác dụng của thuốc B tại vị trí gần khi phối hợp hai thuốc với nhau. Do vậy, nếu tác dụng không mong muốn của thuốc A và B giống nhau, khi dùng phối hợp hai thuốc này tác dụng không mong muốn sẽ nặng hơn. Ví dụ: run tư thế tăng lên rõ khi phối hợp valproat với lamotrigin.

Tóm lại, để có được hiệu quả cao nhất trong điều trị động kinh, cần nhớ rằng tác dụng tương hỗ giữa các thuốc rất phức tạp. Cần sử dụng phương pháp đơn trị liệu một cách tối đa. Khi bắt buộc phải phối hợp thuốc, chú ý để phòng các tương tác thuốc có thể xảy ra. Tìm hiểu tác dụng dược lý của các loại thuốc định dùng, ít nhất chúng ta cũng có thể hạn chế được các tương tác dược lực học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson GD. (1998). A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. Ann Pharmacother; 32:554-63.
2. Cacek AJ. (1986). Review of alterations in oral phenytoin bioavailability associated with formulation, antacids and food. Ther Drug Monit; 8:166-71.
3. Fischer JH, Barr AN, Paloucek FP, Dorociak JV, Spunt AL. (1988). Effect of food on the serum concentration profile of enteric-coated valproic acid. Neurology;38:1319-22.
4. Gidal BE, Zupanc ML. (1994). Potential pharmacokinetics interaction between felbamate and phenobarbital. Ann Pharmacother;28:455-8.
5. Graves NM, Holmes GB, Feurst RH, et al. (1989). Effect of felbamate on phenytoin and carbamazepine serum concentrations. Epilepsia;30:225-9.

6. Haley CJ, Nelson J. (1989). Phenytoin-enteral feeding interaction. *Ann Pharmacother*; 23:796-8.
7. Klosterskov, Jensen P, Saano V, et al. (1992). Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia*; 33:1149-52.
8. Kut H, Bajpai M. (1995). Phenitoin: interactions with other drugs: Clinical aspects. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press;315-28.
9. Lai ML, Huang JD. (1993). Dual effect of valproic acid on the pharmacokinetics of phenytoin. *Biopharm Drug Dispos*;14:365-70.
10. Levy RH, Wurden CJ. (1995). Carbamazepine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press; 543-54.
11. Lindhout D. (1992). Pharmacogenetics and drug interactions. *Neurology*; 42 (suppl. 5):43-7.
12. Mamiya K, Ieri I, Shimamoto J, et al. (1998). The effect of genetic polymorphisms of CYP 2C9 and CYP 2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia*; 39:1317-23.
13. May TW, Rambeck B, Jurgens U. (1999). Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit*;21:175-81.
14. Mengel HB, Pierce MW, Mant TGB, Christensen MS, Gustavson L. (1991). Tiagabine: safety and tolerance during 2-weeks multiple dosing to healthy volunteers. *Epilepsia*;32 (suppl. 1):99-100.
15. Patsalos PN, Zakrzewska JM, Elyas AA. (1990). Dose-dependent enzyme induction for oxcarbazepine? *Eur J Clin Pharmacol*; 39:187-8.
16. Patsalos PN. (2000). Antiepileptic drug pharmacogenetics. *Ther Drug Monit*;22:127-30.
17. Perrucca E. (1987). Clinical implications of hepatic microsomal enzyme induction by antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther*; 33:139-44.
18. Perrucca E, Richens A. (1995). General principles: biotransformation. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic drugs*. 4th ed. New York: Raven Press, 31-50.

ĐỘNG KINH VÀ THAI NGHÉN

Đại cương

Lập gia đình là một trong những việc hệ trọng nhất trong cuộc đời một con người. Đối với phụ nữ bị động kinh, có thai là vấn đề sức khoẻ quan trọng nhất. Điều trị động kinh ở thời gian mang thai luôn phải cân nhắc giữa nguy cơ các cơn động kinh không kiểm soát được và hậu quả bất lợi cho thai nhi do mẹ sử dụng thuốc kháng động kinh.

Tuy hiểu biết hiện nay về nguy cơ đối với thai nhi do những cơn co giật của người mẹ chỉ dựa trên các báo cáo lâm sàng chứ chưa có những nghiên cứu mang tính hệ thống, nhưng các thầy thuốc đều thống nhất là cần phải tránh các cơn động kinh toàn thể tăng trương lực-co giật trong thời kỳ mang thai vì lợi ích của cả người mẹ và thai nhi. Các cơn toàn thể tăng trương lực-co giật thường gây tình trạng tăng acid lactic làm giảm nhịp tim kéo dài ở thai nhi (Taremo và cs, 1979; Hiilesmaa và cs, 1985). Các cơn co giật còn có thể gây chấn thương vùng bụng người mẹ. Về lý thuyết, đây còn là nguyên nhân gây sang chấn cho thai nhi hoặc gây bong bánh rau. Tuy nhiên, một cơn co giật duy nhất hiếm khi gây ra thai chết lưu. Ngược lại, các cơn co giật kéo dài như trạng thái động kinh lại rất nguy hiểm đối với thai nhi và phụ nữ có thai làm tỷ lệ tử vong của thai nhi và mẹ rất cao (Taremo và Hiilesmaa, 1982). Mặc dù các cơn co giật trong thời kỳ mang thai không làm tăng tỷ lệ bị dị tật của đứa trẻ lúc ra đời nhưng một nghiên cứu gần đây cho rằng nguy cơ bị rối loạn nhận thức tăng lên ở những đứa con của các phụ nữ bị nhiều cơn co giật trong thời kỳ mang thai (Adab và cs, 2004).

* Các cơn co giật trong thời kỳ mang thai và lúc sinh

Các nghiên cứu trước đây cho thấy ở 1/3 phụ nữ bị động kinh sẽ có tần số cơn động kinh tăng lên trong thời kỳ mang thai. Gần đây, những nghiên cứu tiến cử lại cho rằng tần số cơn động kinh trong thời kỳ mang thai lại thấp hơn (Bardy, 1987; Gjerde và cs, 1988; Tomson và cs, 1994). Phụ nữ bị động kinh nhẹ hoặc cơn được kiểm soát tốt thường không bị co giật trong suốt thời kỳ mang thai.

Quá trình chuyển dạ là yếu tố nguy cơ đặc biệt gây co giật: Tỷ lệ xuất hiện các cơn động kinh toàn bộ tăng trương lực-co giật trong khi chuyển dạ và trong vòng 24 giờ sau khi sinh là 1-2% (Bardy, 1987). Con số này ước tính cao hơn gấp 9 lần khả năng bị các cơn toàn bộ tăng trương lực-co giật trong thời kỳ mang thai. Tính chung tất cả các loại cơn co giật, khoảng 5% phụ nữ mắc động kinh sẽ có các cơn co giật khi chuyển dạ hoặc ngay sau đẻ (Tomson, 1997).

Tăng nguy cơ động kinh trong khi mang thai ở những phụ nữ bị động kinh là do không đi khám trước khi có thai. Điều này phù hợp với một số báo cáo cho thấy không tuân thủ điều trị vì sợ bị quái thai là nguyên nhân chính dẫn đến không kiểm soát được các cơn động kinh trong thời kỳ mang thai (Tomson, 1997).

Nếu cơn động kinh xảy ra trong vòng 20 tuần cuối của thời kỳ mang thai, cần phân biệt với sản giật. Tai biến mạch não và tắc tĩnh mạch não có thể xảy ra với tần số khá cao trong thời kỳ mang thai. Các nguyên tắc chính để bắt đầu điều trị và lựa chọn các thuốc kháng động kinh cũng được áp dụng với phụ nữ có thai. Việc điều trị thường trì hoãn trong ba tháng đầu thời kỳ có thai, trừ khi có nguy cơ cao bị các cơn toàn thể tăng trương lực-co giật.

Các biến chứng trong thời kỳ mang thai và khi sinh

Tỷ lệ biến chứng ở phụ nữ có thai bị động kinh khác nhau tùy từng tác giả nhưng nói chung, nguy cơ đối với một số biến chứng có vẻ tăng lên (Saber, 1997). Các quá trình bệnh lý thường kết hợp với các yếu tố về kinh tế-xã hội, di truyền, thuốc điều trị, loại động kinh và loại cơn co giật. Trong một số nghiên cứu, tỷ lệ tiền sản giật tăng gấp hai lần ở những phụ nữ bị động kinh mặc dù có những báo cáo lại cho rằng tỷ lệ không khác biệt giữa phụ nữ bị động kinh và phụ nữ bình thường khi mang thai (Yerby và cs, 1985). Các nghiên cứu trước đây cho rằng phụ nữ bị động kinh có tỷ lệ đẻ phải can thiệp cao hơn (Yerby và cs, 1985). Tuy nhiên, điều này có khi chỉ do bệnh nhân lo sợ các cơn co giật hoặc do các nhà sản khoa không quen với động kinh hơn là tăng tỷ lệ các biến chứng sản khoa thật sự. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đẻ có can thiệp không hề cao hơn ở nhóm phụ nữ bị động kinh mang thai (Sabers, 1997). Tỷ lệ xảy thai tự nhiên có thể không tăng lên ở những phụ nữ bị động kinh, tuy nhiên khó có thể đánh giá chính xác điều này.

Tỷ lệ tử vong trong thời kỳ chu sinh gấp 2-3 lần ở những trẻ có mẹ bị động kinh so với quần thể bình thường (Sabers, 1997). Nguyên nhân của điều này vẫn chưa rõ. Vì các lý do trên, phụ nữ bị động kinh khi mang thai cần được bác sĩ sản khoa có kinh nghiệm về các vấn đề liên quan đến động kinh khám và quản lý. Việc sinh đẻ cần phải được thực hiện ở những cơ sở sản khoa có trang thiết bị tốt.

Thuốc trong thời kỳ mang thai và sau khi sinh

Dược động học thuốc kháng động kinh trong thời kỳ mang thai

Dược động học của nhiều thuốc hay thay đổi trong thời kỳ mang thai (Perucca, 1987). Để đạt hiệu quả điều trị tối ưu trong thời kỳ mang thai, cần tính đến những thay đổi trên nhằm kiểm soát cơn động kinh bằng liều và nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp nhất, tránh các tác hại của thuốc và của cơn co giật cho cả mẹ lẫn thai nhi. Với liều thuốc ổn định, nồng độ của hầu hết các thuốc kháng động kinh cổ điển trong huyết thanh có xu hướng giảm đi trong thời kỳ mang thai và trở lại mức ban đầu trong tháng đầu tiên hoặc tháng thứ hai sau khi sinh. Nguyên nhân chủ yếu của hiện tượng này là do giảm quá trình gắn thuốc với protein huyết thanh, tăng chuyển hóa và đào thải thuốc. Giảm gắn thuốc với protein huyết thanh tuy gây nên giảm nồng độ toàn phần của thuốc nhưng không làm giảm nồng độ thành phần hoạt động tồn tại dưới dạng tự do (phần không gắn với protein).

Cuối thời kỳ mang thai, nồng độ toàn phần và thành phần tự do của phenobarbital giảm tới 50% (Yerby và cs, 1992). Nồng độ toàn phần của carbamazepin giảm ít hơn và nồng độ tự do cũng không thay đổi rõ rệt (Tomson và cs, 1994; Yerby và cs, 1992). Nồng độ toàn phần của phenytoin giảm đáng kể-khoảng 40% so với nồng độ thuốc trước khi mang thai (Tomson và cs, 1994; Yerby và cs, 1992), trong khi đó nồng độ thành phần tự do giảm ít hơn. Đối với valproat, nồng độ thành phần tự do thay đổi không rõ rệt mặc dù nồng độ toàn phần của thuốc giảm khá rõ (Yerby và cs, 1992). Do vậy, đối với các thuốc gắn nhiều với protein như valproat và phenytoin, nồng độ toàn phần của thuốc trong huyết thanh có thể khác trong thời kỳ có thai dẫn đến việc đánh giá không đúng mức hiệu quả được lý của thuốc. Nồng độ toàn phần của lamotrigin trong huyết thanh giảm nhiều đã được nhắc đến ở giai đoạn cuối thời kỳ mang thai và quay trở lại mức bình thường trong vòng vài tuần sau khi sinh (Ohman và cs, 2000).

Tác dụng có hại của thuốc kháng động kinh đối với thai nhi

Tất cả các thuốc kháng động kinh cổ điển như phenobarbital, phenytoin, valproat, và carbamazepin đều có thể gây quái thai, dị tật bẩm sinh, chậm phát triển và rối loạn phát triển tâm thần-vận động sau sinh. Mặc dù quá trình sinh bệnh liên quan đến nhiều yếu tố như di truyền, hoàn cảnh kinh tế xã hội, thể động kinh và loại cơn co giật, nhưng các số liệu hiện có cho thấy các thuốc kháng động kinh là nguyên nhân chính làm tăng nguy cơ bị quái thai.

Các dị dạng bẩm sinh

Tỷ lệ dị tật bẩm sinh nặng ở những đứa trẻ có mẹ dùng thuốc kháng động kinh trong các nghiên cứu thuần tập hồi cứu và tiến cứu giao động từ 4 đến 10%, cao hơn từ 2 đến 4 lần so với quần thể bình thường. Do có sự khác biệt trong phương pháp điều trị, quần thể nghiên cứu, quần thể chứng và tiêu chuẩn đối với các dị tật nên các kết quả nghiên cứu thu được cũng khác nhau. Các nghiên cứu trước đây không nêu được sự khác nhau về dị tật giữa các thuốc kháng động kinh. Khả năng gây quái thai của các thuốc thế hệ mới còn ít được biết đến (Tomson và cs, 2004). Tuy nhiên, một số báo cáo gần đây đã cho thấy dùng valproat có nguy cơ bị dị dạng cao hơn các thuốc chống co giật khác, đặc biệt là carbamazepin (Vajda và cs, 2003; Wide và cs, 2004).

Mặc dù không có loại dị dạng nào đặc hiệu cho một loại thuốc nhất định nhưng người ta vẫn thấy các loại dị tật bẩm sinh khác nhau tuỳ theo từng loại thuốc. Các dị tật vùng miệng mặt, tim bẩm sinh và dị tật ngón thường hay gặp ở trẻ bị tiếp xúc với phenytoin và barbiturat (Kallén và cs, 1989; Anderson, 1976). Dùng valproat làm tăng nguy cơ bị các dị tật của ống thần kinh, tỷ lệ dị tật khoảng 1-2% (Lindhout và Schmidt, 1986). Valproat còn liên quan đến các dị tật của khung xương (Verloes và cs, 1990). Nguy cơ dị tật ống thần kinh tăng 0.5-1% khi trẻ bị tiếp xúc với carbamazepin (Rosa, 1991; Kallén, 1994). Carbamazepin cũng còn làm tăng nguy cơ bị dị tật tim bẩm sinh.

Đã thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ dị tật và liều điều trị đối với valproat. Với liều trên 1000mg/ngày, nguy cơ bị dị tật khi sinh tăng cao hơn nhiều (Samrén và cs, 1999; Canger và cs, 1999; Kaneko và cs, 1999; Vajda và cs, 2003), còn đối với các thuốc kháng động kinh khác, quan hệ này chưa được chứng minh. Đa trị liệu có nguy cơ gây dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu (Samrén và cs, 1999; Kaneko và cs, 1999). Việc đổi từ đa trị liệu sang đơn trị liệu làm giảm tỷ lệ các dị dạng trầm trọng (Lindhout và cs, 1992).

Chậm phát triển

Một số nghiên cứu cho thấy tiếp xúc với thuốc kháng động kinh gây rối loạn quá trình phát triển trong tử cung (Hiilesmaa và cs, 1981; Battino và cs, 1999; Wide và cs, 2000). Hầu hết các tác giả đều thấy ở những trẻ phải tiếp xúc với đa trị liệu ảnh hưởng của thuốc rõ rệt hơn (Hiilesmaa và cs, 1981; Battino và cs, 1999). Trong khi đó, các nhận xét về mối liên quan giữa chậm phát triển và tiếp xúc với thuốc kháng động kinh trong đơn trị liệu lại không nhất quán. Một số công trình thấy có mối liên quan giữa chậm phát triển với phenobarbital và primidon, trong khi đó, một số khác lại thấy carbamazepin hay gây ra hiện tượng chu vi vòng đầu nhỏ. Sở dĩ người ta quan tâm đến hiện tượng đầu nhỏ là do có thể báo hiệu một rối loạn chức năng của não. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây lại không thấy có sự kết hợp giữa chứng đầu nhỏ ở những trẻ bị tiếp xúc với các thuốc kháng động kinh và hoạt động nhận thức khi chúng trưởng thành (Dessens và cs, 2000).

Chậm phát triển tâm thần vận động

Một câu hỏi quan trọng được đặt ra là liệu việc tiếp xúc với các thuốc kháng động kinh trong tử cung có thể ảnh hưởng xấu đến sự phát triển tâm thần vận động sau khi sinh không? Trong bản tổng kết gần đây của thư viện Cochrane đã kết luận rằng phần lớn các nghiên cứu trước đây do chất lượng hạn chế nên có rất ít bằng chứng về mức độ nguy cơ của các thuốc khác nhau đối với sự phát triển của những trẻ bị tiếp xúc (Adab và cs, 2004b). Một nghiên cứu hồi cứu đã chứng minh những đứa trẻ tiếp xúc với valproat từ khi còn trong tử cung có thể có chỉ số IQ thấp hơn những trẻ có mẹ sử dụng carbamazepin hoặc phenytoin trong thời kỳ mang thai (Adab và cs, 2004b). Các kết quả này cần phải được đánh giá thận trọng do chỉ nghiên cứu trên số lượng nhỏ và là nghiên cứu hồi cứu. Mặt khác, trên thực tế, chỉ 40% các bà mẹ chấp thuận tham gia vào quá trình theo dõi lâu dài. Các nghiên cứu cần thực hiện trên quần thể lớn hơn mới có thể khẳng định điều này.

Bổ sung folat

Trong các nghiên cứu thực nghiệm trên súc vật và trên người người ta thấy ăn ít folat đi kèm với tăng nguy cơ bị các dị tật bẩm sinh, đặc biệt là các dị tật của ống thần kinh. Cung cấp acid folic trong thời kỳ mang thai làm giảm nguy

cơ dị tật ống thần kinh cho thai nhi (Czeizel và Dudas, 1992; MRC, 1991; Berry và cs, 1999). Theo một nghiên cứu trên 7.000 phụ nữ Hungary dự định có thai, việc bổ sung 0,8 mg acid folic làm giảm đáng kể nguy cơ dị tật ống thần kinh (Czeizel và Dudas, 1992). Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên ở Anh (MRC, 1991) đã cho thấy rằng dùng 4,0mg folat/ngày làm giảm 72% nguy cơ ở những phụ nữ nguy cơ cao. Tuy nhiên, rất tiếc là chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của việc bổ sung acid folic đối với phụ nữ bị động kinh.

Do không có các số liệu cụ thể đối với phụ nữ động kinh, các khuyến cáo đều được rút ra từ các nghiên cứu trên quần thể chung. Nói chung, phụ nữ sinh con được khuyến cáo sử dụng 0,4mg acid folic/ngày và cách tốt nhất để đạt được điều đó là bổ sung qua thức ăn hàng ngày. Điều này cũng hợp lý đối với tất cả các phụ nữ bị động kinh. Một liều cao hơn, 4,0mg/ngày, được khuyến cáo để phòng cấp hai cho những phụ nữ có tiền sử đẻ con bị dị tật ống thần kinh hoặc có người thân trong gia đình bị những dị tật này. Nguy cơ sinh con bị dị tật ống thần kinh giống nhau khi so sánh những phụ nữ mang thai thiếu acid folic và những phụ nữ dùng valproate và carbamazepin. Cho nên, bổ sung acid folic với liều 4 mg/ngày có vẻ hợp lý đối với các phụ nữ có thai đang phải dùng các thuốc kháng động kinh này mặc dù bằng chứng về hiệu quả của sự bổ sung này còn chưa đầy đủ trong quần thể. Do vậy, điều chủ yếu là cho bệnh nhân biết rằng chưa chắc việc bổ sung folat sẽ làm giảm nguy cơ gây dị tật thai nhi và việc theo dõi thai kèm theo chẩn đoán trước sinh cũng cần được thực hiện dù có dùng liều cao folat hay không.

Bổ sung vitamin K và chảy máu ở trẻ sơ sinh

Thiếu vitamin K có thể gây chảy máu sớm ở trẻ sơ sinh và con của các bà mẹ phải điều trị các thuốc kháng động kinh gây cảm ứng men trong thời kỳ mang thai (Mountain và cs, 1970). Giảm nồng độ các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K được phát hiện trong máu rốn của trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng thuốc kháng động kinh gây cảm ứng men. Bổ sung 10mg vitamin K/ngày theo đường uống trong tháng cuối của thời kỳ mang thai làm bình thường lại được nồng độ này (Cornelissen và cs, 1993). Người ta còn chứng minh rằng bổ sung vitamin K theo đường uống trước khi sinh làm giảm nguy cơ chảy máu sơ sinh. Do không có nguy cơ nào đáng kể đi kèm nên sự bổ sung vitamin K đường uống (liều 10-20mg/ngày) thường được khuyên dùng từ tuần thứ 36 đối với những phụ nữ đang uống các thuốc kháng động kinh gây cảm ứng men. Cần tiêm bắp 1mg vitamin K cho các trẻ sơ sinh như nhiều nước đã làm thường quy cho tất cả các trẻ sơ sinh.

Nuôi con bằng sữa mẹ

Hầu hết các thuốc có thể đi từ huyết thanh người mẹ sang tuyến sữa và do vậy có thể sang được trẻ được nuôi bằng sữa mẹ. Nhìn chung, lượng thuốc truyền qua sữa ít hơn nhiều so với lượng thuốc đi qua rau thai trong thời kỳ

mang thai. Lượng thuốc đứa trẻ phải tiếp xúc qua sữa mẹ phụ thuộc vào nồng độ thuốc trong huyết thanh người mẹ, mức độ thuốc chuyển vào sữa và lượng sữa đứa trẻ bú. Lượng thuốc tiếp xúc với trẻ còn phụ thuộc vào sự hấp thu của đứa trẻ, sự phân bố của thuốc, quá trình chuyển hóa và đào thải thuốc ở đứa trẻ. Chuyển hóa và bài tiết thuốc có thể rất khác nhau giữa trẻ sơ sinh với trẻ lớn và người lớn. Quá trình đào thải thuốc cũng khác nhau ở các lứa tuổi này.

Đối với phenytoin, carbamazepin, oxycarbamazepin, valproat, chỉ có một lượng nhỏ thuốc được truyền qua sữa mẹ và nồng độ thuốc trong huyết thanh trẻ non chung thấp đến mức các tác dụng được lý thường không xảy ra (Vinge, 1997). Đối với ethosuximide và lamotrigine nồng độ thuốc trong huyết thanh trẻ có thể đạt đến mức làm các tác dụng được lý xuất hiện. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có bằng chứng rõ ràng về các tác dụng có hại của các thuốc kháng động kinh ở những trẻ bú mẹ.

Phenobarbital và chất chuyển hóa của primidon (cũng là phenobarbital) có thể tích lũy trong trẻ bú mẹ làm trẻ buồn ngủ và bú kém đi. Trẻ cũng buồn ngủ như vậy khi tiếp xúc với các thuốc thuộc nhóm benzodiazepin như diazepam, clonazepam và có thể cả clobazam nếu người mẹ dùng thuốc trước khi cho trẻ bú (Hägg và Spigset, 2000). Tuy nhiên, những tác dụng này không xảy ra ở tất cả mọi trẻ.

Nhìn chung, lợi ích của việc bú mẹ không cần bàn cãi. Những ích lợi này cần được so sánh với các nguy cơ có thể xảy ra cho trẻ do tiếp xúc với các thuốc. Cần khuyến khích phụ nữ bị động kinh nuôi con bằng sữa và nguy cơ tác dụng có hại do tiếp xúc với thuốc kháng động kinh qua sữa mẹ trong hầu hết các trường hợp có thể bỏ qua.

Đối với phụ nữ cho con bú trong khi vẫn dùng phenobarbital, primidon, benzodiazepin và có lẽ cả ethosuximide và các thuốc kháng động kinh mới, nên theo dõi các tác dụng phụ của thuốc ở con họ như ngủ nhiều hoặc bú kém hơn là được khuyên không cho con bú.

Tóm tắt và khuyến cáo đối với việc quản lý thai nghén

Điều trị bằng các thuốc kháng động kinh cần đạt hiệu quả tối ưu trước khi có thai với mục tiêu sử dụng đơn trị liệu ở liều thấp nhất có hiệu quả. Cần chọn loại thuốc kháng động kinh có thể kiểm soát tốt nhất các cơn co giật. Tuy nhiên, nên tránh sử dụng ngay từ đầu valproate ở những phụ nữ có thai nếu sẵn có thuốc khác tác dụng tương đương. Việc điều trị cần tập trung vào kiểm soát hoàn toàn các cơn toàn thể tăng trương lực-co giật. Các loại cơn co giật khác có thể ít nguy hại hơn nhưng ở một số bệnh nhân, chúng lại báo hiệu các cơn toàn thể tăng trương lực-co giật. Các cơn động kinh cục bộ phức tạp có thể ảnh hưởng đến sự hợp tác của bà mẹ khi sinh.

Thử ngừng điều trị cần được cân nhắc ở những phụ nữ dự định có thai đã hết cơn trong vòng hai năm trở lên. Tuy nhiên, ở từng cá nhân, cần tiên lượng

cụ thể nguy cơ tái phát và những hậu quả có thể xảy ra sau khi ngừng thuốc. Khi sử dụng đa trị liệu, cần cân nhắc để nhanh chóng chuyển sang đơn trị liệu và cố gắng điều chỉnh xuống liều thấp nhất có thể nhằm giảm nguy cơ gây quái thai. Tốt nhất là điều chỉnh liều trước khi có thai vài tháng để có một khoảng thời gian theo dõi. Xác định nồng độ tối ưu của thuốc trước khi có thai tạo điều kiện thuận lợi để đánh giá nồng độ thuốc trong huyết thanh ở thời kỳ mang thai. Trong thời kỳ mang thai, những ích lợi thu được từ những thay đổi trên rất nhỏ so với những nguy cơ do chúng gây ra.

Cần giám sát chặt chẽ quá trình điều trị trong khi mang thai. Cần điều chỉnh thuốc tùy theo từng cá nhân. Trong hầu hết các trường hợp, đánh giá ba tháng một lần và lần khám bệnh cuối cùng vào tuần 34-36 là đủ. Nếu liều thuốc bị thay đổi trong khi mang thai, thì nồng độ thuốc trong huyết thanh cần được theo dõi từ 4 đến 6 tuần đầu tiên sau khi sinh vì có thể cần giảm liều.

Phụ nữ đang dùng thuốc kháng động kinh cần được làm các xét nghiệm trước khi sinh để nếu cần, đình chỉ thai nghén tự nguyện có thể chấp nhận được.

Phụ nữ bị động kinh muốn có thai nên được dùng bổ sung acid folic với liều 0,4mg/ngày kể từ trước khi có thai. Liều cao hơn, 4mg/ngày, cần được sử dụng cho những người có tiền sử gia đình bị dị tật ống thần kinh và có thể cho cả những phụ nữ đang dùng valproat và carbamazepin. VitaminK, 10mg/ngày, uống trong tháng cuối của thời kỳ mang thai cũng cần tính đến đối với những phụ nữ đang dùng các thuốc kháng động kinh gây cảm ứng men.

Để hạn chế tối đa các nguy cơ co giật trong khi sinh và nguy cơ tử vong cao của trẻ sơ sinh, việc sinh nở cần được thực hiện ở những cơ sở sản khoa được trang bị tốt.

Căng thẳng và mất ngủ trong khi có thai đôi khi làm kiểm soát co giật trở nên khó khăn.. Hơn nữa, chăm sóc trẻ sơ sinh cần có sự quan tâm và thận trọng đặc biệt trong gia đình. Các bà mẹ bị động kinh cần có sự hỗ trợ của người thân trong những tuần đầu tiên ở nhà. Đặc biệt, đối với những phụ nữ nhạy cảm với mất ngủ, cơn giật có thể xuất hiện khi mất ngủ. Để giảm thiểu nguy cơ đối với trẻ em, chăm sóc trẻ bao gồm cả việc cho bú cần được thực hiện trên sàn nhà và cần có một người khác cùng tham gia khi tắm cho trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Teramo K, Hillesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. (1979). Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinatal Med*; 7:3-6.
- Hillesmaa VK, Bardy A, Teramo K. (1985). Obstetric outcome in women with epilepsy. *Am J Obstet Gynecol*;152:499-504.
- Teramo K, Hillesmaa VK. (1982). Pregnancy and fetal complications in epileptic pregnancies. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D (eds) *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York: Raven Press, 53-59.

4. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 75(11):1575-83.
5. Bardy AH. (1987). Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand*; 75:356-60.
6. Gjerde IO, Strandjord RE, Ulstein M. (1988). The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. *Acta Neurol Scand*; 78:198-205.
7. Tomson T, Lindblom U, Ekqvist B, Sundqvist A. (1994). Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia*; 35:122-30.
8. Tomson T. (1997). Seizure Control During Pregnancy and Delivery. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI (eds) *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 113-123.
9. Perucca E. (1987). Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. *Pharmacol Therapeutics*; 34:129-43.
10. Sabers A. (1997). Complications During Pregnancy and Delivery. In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI (eds) *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd,:105-111.
11. Yerby MS, Friel PN. (1992). McCormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology*;42 (Suppl 5):12-6.
12. Yerby M, Koepsell T, Daling J. (1985). Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia*;26:631-5.
13. Tomson T, Perucca E, Battino D. (2004). Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia*; 45(10):1171-5.
14. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. (2003). The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *J Clin Neurosci*; 10(5): 543-9.
15. Wide K, Winbladh B, Kallen B. (2004). Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr*; 93(2):174-6.
16. Canger R, Battino D, Canevini MP et al. (1999). Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia*; 40:1231-6.
17. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. (1999). Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsia Res*; 33:145-58.
18. Kollen B, Robert E, Mastroiacovo P, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Cocchi G. (1989). Anticonvulsant drugs and malformations is there a drug specificity? *Eur J Epidemiol*; 5:31-6.
19. Anderson RC. (1976). Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy. *J Pediatrics*; 89:318-9.
20. Lindhout D, Schmidt D. (1986). In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet*;1:1392-3.
21. Verloes A, Frikiche A, Gremillet C et al. (1990). Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic syndrome. *Eur J Pediatrics*;149:266-7.
22. Rosa FW. (1991). Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*;324:674-7.
23. Kollen AJ. (1994). Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reproductive Toxicol*;8:203-5.

24. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. (1992). Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology*;42[Suppl 5]:94-110.
25. Hiilesmaa VK, Teramo K, Granstrom ML, Bardy AH. (1981). Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet*;2:165-7.
26. Battino D, Kaneko S, Andermann E et al. (1999). Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res*;36:53-60.
27. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Kullen B. (2000). Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia*;41:854-61.
28. Dessens A, Cohen-Kettins P, Mellenbergh G, van de Poel N, Koppe J, Boer K. (2000). Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr*;89:533-541.
29. Adab N, Tudur SC, Vinten J, et al. (2004). Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; Issue 3, 2004.
30. Czeizel AE, Dudas I. (1992). Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*; 327:1832-5.
31. *MRC Vitamin Study Research Group. (1991). Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*;338:131-7.
32. Berry RJ, Li Z, Erickson JD et al. (1999). Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med*;341:1485-90.
33. Mountain KR, Hirsh J, Gallus AS. (1970). Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy. *Lancet*;1:265-8.
34. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, Eskes T, Motohara K, Monnens L. (1993). Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstetrics Gynecol*;168:884-8.
35. Vinge E. Breast-Feeding and Antiepileptic Drugs. (1997). In: Tomson T, Gram L, Sillanpää M, Johannessen SI (eds) *Epilepsy and Pregnancy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 93-103.
36. * Hogg S, Spigset O. (2000). Anticonvulsant use during lactation. *Drug Safety*; 22:425-40.

ĐỘNG KINH Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Đại cương

Sóng được lâu dài là một dấu hiệu đặc biệt của thời đại ngày nay. Tuổi thọ của con người được gia tăng do nhiều yếu tố quyết định như điều kiện sinh sống, dinh dưỡng, môi trường, chăm sóc y tế, sự phát triển của y học... Tuy nhiên quy luật của tuổi già là sự lão hoá. Bản thân sự lão hoá là một quá trình sinh lý nhưng cũng là cơ sở tạo điều kiện cho bệnh tật phát triển.

Theo nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới về gánh nặng Bệnh tật Toàn cầu (Murray CJ, Lopez AD, 1997) tới năm 2020 bệnh tim thiếu máu và tai biến mạch máu não sẽ là những nguyên nhân dẫn đầu về các bệnh không lây truyền ở người lớn. Riêng đối với người trên 65 tuổi, nhóm bệnh đứng thứ ba sau sa sút trí tuệ và tai biến mạch máu não chính là động kinh (Shorvon SD, 2000).

Đối với người cao tuổi mắc động kinh, ngoài những vấn đề chung khi nghiên cứu về động kinh, còn phải chú ý tới các đặc điểm của lứa tuổi, các bệnh đồng diễn, sự chuyển hoá của các thuốc điều trị cũng như tác dụng của các thuốc kháng động kinh và cả công tác chăm sóc phục vụ bệnh nhân.

Đặc điểm dịch tễ học

Tần suất động kinh ở người cao tuổi thường lớn hơn so với người trẻ tuổi hoặc trung niên. Tỷ lệ mới phát hiện cơn đầu tiên là từ 52 đến 59 đối với 100.000 người ở tuổi 49 - 59 có thể lên tới 127 đối với 100.000 người trên 60 tuổi (Hauser, WA, Hesdorffer DC, 1990).

Tỷ lệ toàn bộ tăng theo sự lão hoá dân số một cách song hành: 7,3 % trong độ tuổi 40 - 59 tăng lên 10,2% ở tuổi trên 60, với ưu thế ở bệnh nhân nam giới khoảng 60% các trường hợp (Uldry PA, Regli F, 1993).

Theo một số công trình nghiên cứu, 60 - 70% cơn động kinh ở người già là cơn cục bộ, 20 - 30% là cơn toàn bộ; 10 - 20% trường hợp là động kinh liên tục. Tỷ lệ động kinh hoạt động vào khoảng 1,5% là con số gấp đôi so với các bệnh nhân trẻ tuổi trưởng thành (Leppik IE, 2001). Qua hồi cứu có thể thấy 30% trường hợp có cơn thoáng báo. Ghi điện não phát hiện được 30% có ổ động kinh ở những bệnh nhân đã có cơn động kinh toàn bộ trong tiền sử (Jeandel C, Vespignani H, Ducrocq X và cs., 1991; Vercelletto P, Gastaut JL, 1981). Như vậy khoảng 75% cơn động kinh xuất hiện sau 60 tuổi thường là các cơn cục bộ và 1/3 trường hợp có cơn toàn bộ thứ phát. Các cơn cục bộ đó là các cơn vận động hoặc cơn cảm giác hơn là cơn phức hợp; mặt khác 10 - 15% trường hợp có cơn xảy ra ban đêm cho nên muôn xác định phải căn cứ vào các đặc điểm lâm sàng - điện não (Uldry PA, Regli F, 1993).

Nguyên nhân

Sự xuất hiện một cơn co giật đầu tiên ở người cao tuổi thường phản ánh một tổn thương ở não còn động kinh tự phát khởi đầu ở tuổi già được coi là hàn hữu. Phần lớn động kinh tự phát thường xảy ra trước 60 tuổi và hơn nữa số trường hợp không xác định được nguyên nhân.

Nguyên nhân động kinh chủ yếu là tai biến mạch máu não (15 - 42%), u não nguyên phát hoặc thứ phát (10 - 25%), do nhiễm độc - chuyển hóa (10%) và chấn thương sọ - não (5 - 10%). Còn 25 - 30% trường hợp không xác định được nguyên nhân (Uldry PA, Regli F, 1993).

Điều đáng lưu ý là các cơn động kinh do nguồn gốc mạch máu hay xảy ra ở tuổi 70 - 75 còn do u não là ở tuổi 65 - 72.

Lâm sàng - điện não

Động kinh do nguyên nhân mạch máu theo Shorvon SD (2000) có từ 30 đến 50% các trường hợp động kinh ở người cao tuổi là do tai biến mạch máu não. Tỷ lệ đó còn phụ thuộc vào kết quả chẩn đoán hình ảnh vì có nhiều trường hợp nhồi máu não không phát hiện được rõ qua chụp cắt lớp vi tính.

Một số nghiên cứu cho biết tỷ lệ động kinh trong tai biến mạch máu não giao động từ 7 đến 40%; 13 - 23% trường hợp gặp trong nhồi máu não do lấp mạch (emboli) và 8 - 12,5% không do lấp mạch.

Cơn động kinh thường xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu ở giai đoạn cấp của tai biến mạch máu não nhưng cũng có thể xuất hiện trong vòng 15 ngày và muộn hơn là sau hai tuần. Động kinh di chứng thường gặp từ sau 6 tháng đến 1 năm. 20 - 30% trường hợp có các cơn động kinh xảy ra trong hai tuần đầu (80 - 90% trong vòng 24 giờ đầu), 65 - 70% trong vòng 12 tháng kế tiếp và 5% sau một năm (Shinton RA, Gill JS, Melnick SC và cs., 1993).

Trên lâm sàng phần lớn gặp các cơn động kinh cục bộ và khoảng 40% là các cơn toàn bộ. Các cơn động kinh B - J hay xảy ra ở các bệnh nhân bị nhồi máu não. Nhìn chung các cơn xuất hiện sớm thường là cơn cục bộ và sau sáu tháng thường cơn toàn bộ. Đặc biệt có khi thấy cơn động kinh liên tục vào lúc tuổi khởi đầu của tai biến mạch máu não (8%). Các cơn động kinh có xu hướng tái phát ở 50% các trường hợp do các yếu tố thuận lợi gây kích thích như trạng thái mệt nhọc, rối loạn chuyển hóa... (80% các cơn tái phát).

Người ta nhận thấy 75% trường hợp có tổn thương não thuộc khu vực hệ mạch cảnh. Kích cỡ ổ nhồi máu là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với loại động kinh do nguyên nhân mạch máu. Nếu tổn thương lớn và lan rộng tới các cấu trúc ở vỏ não cũng như dưới vỏ và nếu do chảy máu não thì cơn động kinh có xu hướng xảy ra sớm và hay tái phát.

Ghi điện não thấy hoạt động chậm lan toả ở khu vực bán cầu bị tổn thương với các sóng theta và delta đa dạng. Có thể thấy hình các nhọn giả hiệu - chu kỳ

liên tục thành ổ (phóng lực dạng động kinh một bên kiểu chu kỳ nếu xuất hiện có thể gọi hướng là động kinh do nguyên nhân mạch máu). Khi đó có thể quan sát thấy các rung giật cơ ở nửa người phía đối bên tương ứng với các cơn cục bộ thành ổ. Các đặc điểm điện não đáng động kinh đó là yếu tố tiên lượng xấu vì có thể 95 - 98% trường hợp sau đó xuất hiện động kinh do nguyên nhân mạch máu. Cho đến nay người ta vẫn chưa rõ cơ chế sinh bệnh học của động kinh do nguyên nhân mạch máu.

Ngoài các biểu hiện động kinh nêu trên, có khi gặp cơn động kinh cảnh báo xảy ra vài giờ hoặc vài ngày trước khi xuất hiện cơn đột quy mạch máu não. Loại cơn này có thể cục bộ, vận động, cảm giác hoặc kết hợp xuất hiện đơn độc hoặc thành chặp và thường liên quan tới các ổ nhồi máu nhỏ ở vỏ não tuy không kèm theo các dấu hiệu thiếu sót trên lâm sàng.

Động kinh do nguyên nhân nhiễm độc - chuyển hoá

Các cơn co giật xảy ra đồng thời với rối loạn chuyển hoá hoặc huyết động học, có khi do dùng quá liều thuốc có tính năng gây co giật, ngộ độc rượu hoặc khi cai rượu mà không thấy có nguyên nhân gì khác. Trong thực hành có thể gặp một số trường hợp người già mẫn cảm với thuốc an thần kinh, thuốc chống trầm cảm hoặc nhóm benzodiazepin, nhất là khi ngừng thuốc đột ngột. Ngoài ra các thuốc lợi tiểu thường hay làm hạ natri máu cũng có thể gây ra bệnh não chuyển hoá thể hiện bằng cơn động kinh. Nói chung, trong số các trường hợp rối loạn chuyển hoá gây ra cơn động kinh cần chú ý tới hạ đường huyết cấp ở bệnh nhân đái tháo đường mất bù trừ, hội chứng suy thận, hội chứng mất cân bằng sau thẩm phân và cả hạ calci máu.

Các thuốc có thể gây động kinh ở người già bao gồm:

- Kháng sinh: Penicillin, INH.
- An thần kinh và chống trầm cảm: Họ phenothiazin, flumazenil, butyrophenon, chống trầm cảm ba vòng, lithium, benzodiazepin (khi ngừng thuốc).
- Chống loạn nhịp: Disopyrami, procain, kháng cholin.
- Thuốc hạ đường huyết: Insulin, sunfamid hạ đường huyết.
- Thuốc trợ hô hấp: Aminophylin, Doxapram.

Nghiện rượu cũng có thể gây cơn động kinh ở người già nhưng với tỷ lệ thấp hơn ở người tuổi trung niên. Các cơn thường hiếm gặp (1-5 lần/năm) và nếu có thường xảy ra ban đêm (30% trường hợp). Đặc biệt hiếm gặp động kinh liên tục.

Đặc điểm điện não đồ phụ thuộc vào nguyên nhân, ví dụ như trong hạ đường huyết, hoạt động điện não liên quan đến mức cung ứng glucose đối với não. Trong bệnh não do gan thường hay gặp các sóng ba pha còn trong bệnh porphyrin - niệu cấp hay thấy hoạt động delta và theta lan toả (Niedermeyer E, 1993).

Động kinh do u não

Các cơn động kinh xảy ra ở tuổi ngoài 60 phần lớn do u não với tỷ lệ khoảng 5 - 15% (Shorvon SD, 2000). Nghiên cứu trên 100 bệnh nhân mắc động kinh khởi phát lúc 60 tuổi, kết hợp lâm sàng, điện não và chụp cắt lớp vi tính, Henny và cs (1990) thấy có 18 u não là u tế bào thần kinh ác tính, u màng não và u di căn. Điện não đồ của toàn bộ số bệnh nhân nói trên, trừ 1 trường hợp, đều có hình ảnh bất thường.

Động kinh và bệnh não thiếu oxy

Tình trạng thiếu oxy não dẫn đến cơn động kinh ở đây phần lớn do ngừng tim - ngừng thở hoặc ngừng tim thứ phát sau nhồi máu cơ tim; cũng có khi xảy ra sau loạn nhịp tim cấp hoặc nhồi máu phổi. Tuy có thể hồi phục về chức năng tim - phổi nhưng tổn thương não thường khá trầm trọng và đôi khi không phục hồi được. Theo Pampiglione (1964), Pampiglione và Harden (1968), Hockaday và cs. (1965) điện não đồ sau ngừng tim có thể chia ra năm loại như sau:

- Độ 1: Trong ranh giới bình thường, nhịp alpha có hoặc không có hoạt động theta hoặc phù hợp với lứa tuổi của bệnh nhân.
- Độ 2: Hơi bất thường, hoạt động theta là chủ yếu có rất ít alpha hoặc một vài nhịp delta.
- Độ 3: Bất thường mức độ vừa, hoạt động delta là chủ yếu hoặc xen lẫn với theta hoặc hoạt động alpha hiếm hoi hoặc bột phát nhọn.
- Độ 4: Bất thường mức độ nặng, delta lan toả hoặc nhọn chu kỳ hoặc các phức hợp gián đoạn do các đường đằng điện .
- Độ 5: Toàn bộ bất thường với đường ghi gần như dẹt hoặc là các đường đằng điện.

Ở độ 1 tiên lượng còn tốt, độ 2 và 3 tiên lượng cần đề đặt và ở độ 4 và 5 có nhiều khả năng bệnh nhân bị tử vong.

Như vậy điện não đồ là xét nghiệm rất cần thiết để lượng giá bệnh não thiếu oxy vì bệnh nhân thường hôn mê, được thông khí nhân tạo nên. Nếu thấy hình ảnh điện não nặng lên hoặc không cải thiện được sau ba ngày thì đó là một yếu tố không thuận lợi.

Trạng thái rung giật cơ

Nguyên nhân chủ yếu của trạng thái rung giật cơ là bệnh não thiếu oxy; phần lớn có tiên lượng rất xấu (80 - 90% trường hợp có thể tử vong). Biểu hiện lâm sàng có thể kín đáo ở những bệnh nhân đã được tiêm thuốc giãn cơ (curare) và đặt nội khí quản với các triệu chứng như rung giật cơ gốc chi, máy giặt mi mắt kín đáo. Các rung giật cơ đó không đáp ứng với thuốc benzodiazepin liều cao như clonazepam, thuốc phenytoin hoặc barbiturat và như vậy có thể kéo dài nhiều ngày.

Bản ghi điện não cho thấy các thành phần như nhọn, nhọn chậm lan toả, nhọn - sóng thoái giáng phản ánh một trạng thái động kinh với các cơn đột ngột hoặc một hoạt động động kinh mạnh liên tục. Người ta đã mô tả nhịp theta hôn mê trong đó các sóng theta lan toả trên toàn bộ não ở người già trên 70 tuổi bị bệnh não thiếu oxy và tiến triển thường dẫn đến tử vong (Uldry PA, Despland PA, Regli F, 1991).

Động kinh sau chấn thương

Ở người trên 60 tuổi, động kinh sau chấn thương sọ não có thể gặp với tỷ lệ từ 5 - 10% các trường hợp (Henry C, Despland PA, Regli F, 1990). Cần dựa vào các tiêu chuẩn sau để giúp cho chẩn đoán:

- Mất ý thức hoặc hôn mê sau chấn thương;
- Có dấu hiệu khu trú qua khám lâm sàng thần kinh;
- Có hình ảnh dụng giật chảy máu và/hoặc máu tụ trong não trên phim chụp cắt lớp vi tính sọ não.

Các biến đổi điện não phụ thuộc phần lớn vào trạng thái rối loạn ý thức sau cơn động kinh do chấn thương.

Một điều đáng lưu ý là máu tụ dưới màng cứng có khi thể hiện bằng các cơn co giật động kinh ở các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông.

Động kinh liên tục cơn vắng

Loại cơn này còn có các thuật ngữ mô tả khác như: Động kinh liên tục cơn nhỏ, động kinh liên tục với biểu hiện lú lẫn, trạng thái hoảng hôn kéo dài, loạn thần động kinh.

Lâm sàng có thể gặp động kinh loại này xuất hiện lúc 65 - 75 tuổi phần lớn ở phụ nữ. Một số trường hợp có tiền sử mắc động kinh cơn lớn hoặc cơn vắng của động kinh cơn nhỏ nhưng đã 15 - 20 năm qua không có cơn tái phát. Biểu hiện lâm sàng có tính định hình với những cơn rối loạn xảy ra đột ngột có thể kéo dài từ vài giờ đến vài ngày. Bệnh nhân có ý thức thu hẹp, kém tinh thức, mắt nhìn cố định, động tác chậm chạp; không nói hoặc tư duy chậm chạp với ngôn ngữ có màu sắc hoang tưởng, có khuynh hướng định hình. Khi tiếp xúc bao giờ cũng thấy mất định hướng không gian - thời gian. Có thể quan sát thấy bệnh nhân có động tác tự động và di lại tự động nhưng hiếm khi gặp căng trương lực. 25% trường hợp thấy rung giật cơ mi, môi và các ngón chi (Bourrat C, Garde P, Boucher M, Fournet A, 1986; Fagan KJ, Lee SI, 1990). Dấu hiệu gợi ý cho chẩn đoán là sự dao động của các triệu chứng xen kẽ với các giai đoạn tác phong có vẻ gần như bình thường.

Điện não đồ cho thấy nhịp cơ bản kết hợp với các sóng chậm và một hoạt động kích thích hoặc động kinh đa dạng ưu thế trán hai bên có thể xuất hiện

thường xuyên (động kinh liên tục) hoặc xen kẽ. Các hình ảnh bất thường khá rõ rệt có đặc điểm là các cơn phóng lực liên tục hoặc thường xuyên kết hợp với sóng chậm (đôi khi có tính chất ba pha, nhọn, nhọn - sóng tần số thay đổi (0,5 - 4Hz)) lan toả, ưu thế phía trước, không bị biến đổi đối với các kích thích bên ngoài. Cũng có khi có thể ghi lại được các cơn phóng lực dạng động kinh ưu thế một bên bắn cầu.

Một số trường hợp được chẩn đoán không đúng dẫn đến việc cho điều trị bằng thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc an thần kinh làm cho bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn thậm chí còn hạ thấp ngưỡng gây co giật. Tuy nhiên các triệu chứng có thể trở về bình thường sau tiêm tĩnh mạch benzodiazepin hoặc phenytoin; lúc đó bệnh nhân có thể bị rối loạn trí nhớ (quên cục bộ hoàn cảnh lúc đó) nhưng tác dụng điều trị bị hạn chế theo thời gian. Như vậy cần dùng thuốc kháng động kinh để điều trị cho khỏi hoàn toàn do trạng thái động kinh cơn vắng ở người già hiếm khi tái phát như ở người trẻ tuổi.

Động kinh tự phát

Loại động kinh này rất hiếm thấy ở người già tuy có thể xuất hiện muộn ở một người có yếu tố di truyền - gia đình. Nếu có thì thường là một trường hợp động kinh cũ đã được biết hoặc không biết, xuất hiện từ lúc còn nhỏ hoặc ở tuổi thiếu niên rồi không diễn biến tiếp; cơn động kinh sẽ chỉ xảy ra tái phát khi có các nguyên nhân gây hạ thấp ngưỡng gây động kinh ở người già như sốt cao, kiệt nước, bệnh nặng.

Lâm sàng thường gặp các cơn toàn bộ kiểu cơn lớn xảy ra ban đêm cũng có một số trường hợp là các cơn cục bộ không rõ nguyên nhân xảy ra ở người ngoài 60 tuổi với tỷ lệ 12% (Vercelletto P, Gastaut JL, 1981).

Động kinh và sa sút trí tuệ

Bệnh nhân mắc sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer có thể bị động kinh với tỷ lệ từ 10 đến 15% (Uldry PA, Regli F, 1993). Nguy cơ mắc động kinh là 10% trong mươi năm tiếp theo khởi phát sa sút trí tuệ và có thể lên tới 26% sau 15 năm. Lâm sàng thường thấy các cơn co - giật toàn bộ.

Trên bản ghi điện não thấy các đường ghi hỗn độn alpha bị thay bằng nhịp theta hoặc delta; các phóng lực kích thích phát có thể xuất hiện toàn bộ hoặc tạo nên những ổ với ưu thế phía sau (Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE, 1986).

Chẩn đoán

Ngoài việc hỏi bệnh tì mỉ, cần hết sức thận trọng trong thăm khám lâm sàng. Điều đáng lưu ý là cơn động kinh ở các người cao tuổi thường ánh hưởng nhiều đến toàn bộ cơ thể. Các trạng thái sau cơn cũng có thể kéo dài. Trạng thái

lú lẩn trên 24 giờ đã được gấp với tỷ lệ 14% ở người già sau cơn động kinh; đôi khi kéo dài tới một tuần. Liệt Todd cũng phổ biến và các cơn co - giật thường bị chẩn đoán sai là tai biến mạch máu não. Trong thời điểm có cơn động kinh, bệnh nhân có nguy cơ bị chấn thương đầu và gãy xương (Shorvon S, 2000).

Trong chẩn đoán phân biệt, cần chú ý loại trừ các bệnh cảnh của ngất, hạ đường huyết, tai biến mạch máu não thoáng qua, chóng mặt, quên nhất thời. Ngất có thể do bệnh tim, thay đổi huyết áp hoặc do phản xạ vận mạch liên quan đến tư thế. Các trạng thái lú lẩn cấp hoặc suy giảm trí tuệ có thể do các cơn động kinh, sau cơn động kinh hoặc trạng thái động kinh không co giật nên có thể bị chẩn đoán sai là bệnh tâm thần, sa sút trí tuệ hoặc bệnh lý mạch máu não.

Khi nghiên cứu kết quả điện não đồ, trước hết phải liên hệ với lứa tuổi của bệnh nhân. Ở người ngoài 50 tuổi, biến đổi điện não đồ hay gặp hoạt động chậm, ngắn ở thái dương, phần lớn ưu thế bán cầu não trái và được coi là bình thường. Hình ảnh nhọn nhỏ lúc ngủ cũng tăng theo tuổi đời. Những đoạn ngắn của hoạt động tĩnh - thái dương cũng có thể thấy ở người trên 50 tuổi; mẫu hình này được gọi là phỏng lực điện nhịp nhàng dưới lâm sàng và không liên quan với động kinh. Trường hợp tai biến mạch máu não gây ra biến đổi cục bộ ở hai bên thái dương có thể bị lầm tưởng là động kinh và thực chất cũng không phải là dự báo cơn động kinh.

Điều trị

Nguyên tắc chung về điều trị động kinh ở người cao tuổi cũng giống như đối với người trưởng thành; tuy nhiên có một số vấn đề cần được chú ý đặc biệt:

Dược động học

Có sự khác nhau về mối liên quan giữa liều lượng thuốc kháng động kinh với hàm lượng thuốc trong huyết thanh ở người cao tuổi so với người trẻ tuổi. Mức độ gắn vào protein có thể bị giảm do nồng độ albumin ở người già thường thấp hơn. Trong trường hợp có bệnh gan hay thận, khối lượng phân bố các thuốc tan trong lipid có thể tăng cao và độ thanh thải có thể bị giảm đi. Vì vậy thời gian bán thải của nhiều loại thuốc thường gia tăng. Tương tác của các loại thuốc được bệnh nhân cao tuổi dùng có thể gây biến chứng khi sử dụng thêm thuốc kháng động kinh do có sự tranh chấp trong hấp thu thuốc, việc gắn vào protein, chuyển hóa ở gan và thanh thải qua thận.

Dưới đây giới thiệu các tương tác chính của thuốc kháng động kinh với các thuốc điều trị khác.

- * Phenobarbital: Furosemid, cloramphenicol, clomipramin, INH, Coumarin, rifampicin, pyridoxin, thyroxin, haloperidol, chống trầm cảm ba vòng, cortizon, digoxin, theophyllin, oxycyclin, nitrofurantoin.

- * Phenytoin: INH, coumarin, salicylat, furosemid, propanolol, cimetidin, cloramphenicol, phenothiazin, chống trầm cảm ba vòng, antifolic, theophylin, digoxin.
- * Valproat: Salicylat, coumarin, chống trầm cảm ba vòng, an thần kinh.
- * Carbamazepin: INH, erythromycin, cimetidin, verapamil, coumarin, doxycyclin, theophylin, haloperidol.

Việc tuân thủ dùng thuốc

Do rối loạn trí nhớ, suy giảm trí tuệ hoặc vì lú lẫn nên có khi bệnh nhân sử dụng thuốc không đúng với chỉ định của thầy thuốc điều trị. Vì vậy nói chung đối với người cao tuổi cần có sự hỗ trợ theo dõi kiểm tra về phía gia đình của bệnh nhân. Ngoài ra việc kê đơn cần được cụ thể, chi tiết đối với từng loại thuốc theo thời gian trong ngày cũng như trong từng tuần.

Tác dụng thứ phát

Ở người cao tuổi, biểu hiện của các tác dụng thứ phát của thuốc rất đa dạng. Các thuốc kháng động kinh có thể gây ra lú lẫn, giảm sức khoẻ toàn trạng, biến đổi cảm xúc hoặc rối loạn không đặc hiệu về mặt vận động hoặc tác phong. Một số thuốc như phenytoin, carbamazepin cũng có nguy cơ cao đối với chức năng của tim và có khả năng gây hạ huyết áp cũng như loạn nhịp tim. Carbamazepin có tác dụng kháng cholin do đó có thể gây bí tiểu tiện; tác dụng đó có thể cường phát đối với các bệnh nhân có rối loạn chức năng thần kinh tự quản ví dụ như đại tháo đường. Ngoài ra độc tính nói chung của thuốc kháng động kinh cũng thường xảy ra ở liều lượng thấp hơn so với người trẻ tuổi.

Một số thuốc kháng động kinh

Đối với người cao tuổi mắc động kinh, nên khởi đầu điều trị bằng liều thấp tùy theo từng trường hợp. Mặt khác nên dùng một loại thuốc, căn cứ vào các tác dụng thứ phát và tương tác giữa các thuốc kháng động kinh.

Không đi sâu vào chi tiết, dưới đây sẽ giới thiệu tóm lược một số thuốc kháng động kinh có thể chỉ định trong điều trị.

Phenytoin

Thuốc này được dùng khá phổ biến đối với người cao tuổi. Nên bắt đầu bằng liều thấp (100-200mg/ngày) rồi sau đó có thể nâng dần lên với các liều nhỏ (50mg/ngày) tùy theo diễn biến lâm sàng.

Carbamazepin

Đối với người trên 65 tuổi, nên bắt đầu liều thấp ví dụ 100mg mỗi ngày và sau hai tuần có thể tăng dần thêm 100mg; liều duy trì khoảng 400mg/ngày. Có thể tăng thêm nếu có chỉ định theo diễn biến lâm sàng.

Phenobarbital

Có thể bắt đầu với liều lượng thấp hơn khoảng từ 1/3 đến 1/2 liều thường dùng ở người trẻ tuổi. Phải hết sức cẩn thận khi muốn nâng liều lên do tác dụng không mong muốn của phenobarbital đối với não của người già.

Natri valproat

Thường bắt đầu điều trị với liều 200mg/ngày rồi nâng dần mỗi lần lên 200mg và có thể đạt liều duy trì vào khoảng 600mg.

Gabapentin

Thuốc này được hấp thu theo cơ chế vận chuyển bão hòa, mặt khác rất ít gắn vào protein cũng như không bị ảnh hưởng của tuổi tác đối với phân bố và chuyển hóa. Do thuốc này có thể dùng tương đối an toàn đối với bệnh nhân cao tuổi.

Lamotrigin

Theo y văn, khoảng 55% thuốc gắn với protein huyết tương và được chuyển hóa mạnh ở gan cũng như có thể tương tác với nhiều thuốc kháng động kinh khác; do đó phải chú ý tới tuổi của bệnh nhân khi chỉ định thuốc này. Nên bắt đầu cho liều thấp ví dụ 100mg đối với liệu pháp một thuốc; cho liều 50-100mg khi kết hợp với natri valproat; hoặc 200mg khi kết hợp với các thuốc kháng động kinh cảm ứng men khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leppik ie (2001). Contemporrary diagnosis and management of the patient with epilepsy. Handbooks in Health Care, Newtown, Pennsylvania, USA.
2. Niedermeyer E, Da Silva FL (1993). Electroencephalography. 3rd ed. Williams and Wilkins.
3. Panayiotopoulos CP (2002). A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Bladon Medical Publishing.
4. SHRORVON SD (2000). Handbook of epilepsy treatent. Blackwell Science.
5. ULDRY PA, REGLI F (1993). Neurologie du sujet âgé. Masson.

MỘT SỐ VẤN ĐỀ TÂM LÝ XÃ HỘI CỦA ĐỘNG KINH

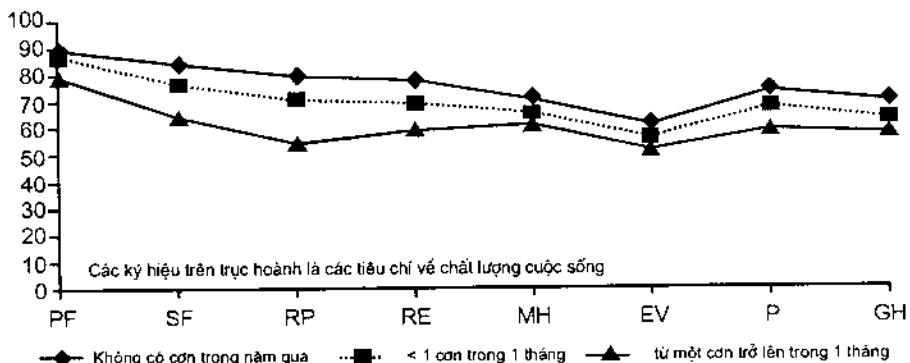
Động kinh là bệnh gây ra nhiều hậu quả tâm lý xã hội cho cuộc sống hàng ngày. Người bị động kinh phải chịu nhiều ảnh hưởng do bệnh gây ra: Giảm cơ hội hoà nhập, thiếu tự tin, hay lo lắng, thất vọng và điểm quan trọng nhất là mặc cảm tự ti về bệnh của mình. Chất lượng cuộc sống của người bị động kinh bị giảm nghiêm trọng do ở nhiều nước các văn bản hành chính hạn chế một số hoạt động trong xã hội của người bệnh như: Không cấp bằng lái xe, khó khăn trong ký hợp đồng lao động, chì trả bảo hiểm... Tuy nhiên, gần đây người ta thấy rằng nếu điều trị tốt cơn động kinh (trên 2 năm không có cơn), chất lượng cuộc sống của người bệnh sẽ khác không đáng kể so với người bình thường.

Cho đến nay, hầu hết các hiểu biết về đời sống tâm lý xã hội ở người bị động kinh đều được rút ra từ các nghiên cứu ở các nước phát triển. Trái lại, ở các nước đang phát triển, vấn đề này còn ít được đề cập đến. Một số điều tra qui mô nhỏ cho thấy thái độ và hiểu biết của người dân các nước này về động kinh còn rất lạc hậu. Từ đó, cơ hội lập gia đình và tìm kiếm việc làm của những người bị động kinh ở các nước này lại càng trở nên khó khăn hơn nhiều so với các nước phát triển.

Trong số những bất lợi về tâm lý xã hội, điều phiền hà nhất cho người bệnh là không biết trước khi nào cơn xảy ra, chính tâm trạng nơm nớp này dễ tạo ra một trạng thái tâm lý bệnh tật. Nghiên cứu gần đây cho thấy những người bị động kinh hay lo âu, trầm cảm và kém tự tin và nhiều khi không dám công nhận là mình có bệnh. Người bị động kinh khó kiểm việc làm hơn, tỷ lệ hôn nhân thấp hơn và dễ cô lập với xã hội. Hermann và Whitman thấy có ba yếu tố cùng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bị động kinh là: Đặc điểm của động kinh (tuổi khởi phát, bệnh nguyên, dạng cơn...), việc sử dụng thuốc kháng động kinh và các yếu tố tâm lý xã hội. Mức độ trầm trọng của bệnh, tác dụng không mong muốn của thuốc kháng động kinh cũng như các yếu tố xã hội phối hợp với nhau tạo ra tâm lý bất thường cho người bệnh.

Ở các nước phát triển, kiểm soát cơn là yếu tố chính quyết định ảnh hưởng của động kinh lên người bệnh. Trong một điều tra trên 5000 người ở Châu Âu, Backer thấy một tỉ lệ lớn người được phỏng vấn trả lời là mức độ trầm trọng của động kinh và hiệu quả điều trị ảnh hưởng đáng kể đến tình trạng sức khoẻ. Hình 9.1 mô tả biểu đồ với trục Y là sức khoẻ chia mức từ 0 đến 100 (100 là sức khoẻ hoàn hảo). Trục X thể hiện các lĩnh vực khác nhau của sức khoẻ. Kết quả cho thấy người không có cơn động kinh trong 12 tháng, các lĩnh vực liên quan đến sức khoẻ tốt hơn nhiều so với người có cơn động kinh.

Cuối cùng, dạng cơn, tần số cơn còn liên quan đến tỉ lệ tử vong: Người có cơn xuất hiện dày có tỷ lệ tử vong cao hơn người ít có cơn. Tại nạn và chấn thương cũng gặp nhiều hơn ở nhóm có cơn động kinh dày. Ví dụ, tỷ lệ những người có cơn động kinh dày bị chết đuối lớn gấp hai lần so với những người không có cơn. Các rủi ro khác không gây chết người (đụng giập, bong) ở những người có cơn động kinh cũng cao hơn nhóm không bị động kinh.



Hình 9.1. Mối liên quan giữa trạng thái sức khoẻ và tần số cơn (theo Backer, 1997)

Một điều ít được chú ý hơn là tác dụng không mong muốn của thuốc kháng động kinh cũng có thể tác động lên cả thể chất lẫn tinh thần của người bệnh. Các tác dụng này xảy ra nhiều hơn khi sử dụng đa trị liệu. Các thuốc kháng động kinh thế hệ mới ít tác dụng phụ hơn nhóm “cổ điển”. Hầu như tất cả các thuốc kháng động kinh đều ảnh hưởng lên nhận thức: giảm sự chú ý, trí nhớ, chậm phát triển tâm thần. Những bệnh nhân bị suy giảm nhận thức càng nhiều, càng có nhiều vấn đề về tâm lý xã hội.

Điểm lại những hậu quả tâm lý xã hội do bệnh động kinh gây ra, vấn đề nổi cộm nhất là *kỳ thị*. Dell định nghĩa kỳ thị là mối liên hệ giữa sự khác biệt của một cá nhân và đánh giá thấp của xã hội về sự khác biệt đó. Có hai loại kỳ thị: Kỳ thị nhận cảm và kỳ thị được tạo ra. Kỳ thị nhận cảm là việc người bệnh tự cảm thấy mình bị kỳ thị. Trong khi đó, kỳ thị được tạo ra là sự kỳ thị có trên thực tế của xã hội đối với người bệnh. Ở các nước phát triển, kỳ thị nhận cảm thường dễ nhận thấy nhưng kỳ thị được tạo ra khó phát hiện hơn nhiều. Khi nhiều kỳ thị trở thành cố hữu, người bị kỳ thị phải chấp nhận quan niệm không hay của xã hội dành cho mình. Người bị động kinh thường rơi vào tâm trạng này vì cảm thấy mình không thể thay đổi được tình thế. Như chúng ta biết, sự kỳ thị phụ thuộc nhiều vào mức độ nhận thức của người dân về bệnh này. Cách đây vài năm, một cuộc khảo sát xuyên quốc gia được tiến hành tại Hà Lan, Anh và Ailen ở một nhóm trí thức bao gồm các nhà tâm lý học, tâm thần học, bác sĩ chuyên khoa, công chức. Kết quả cho thấy 15% trong tổng số 76 người tham gia tin rằng có “nhân cách động kinh” và 32% nghĩ rằng các công việc trí óc có thể ảnh hưởng đến động kinh. Tại Việt Nam, cho đến nay vì nhiều lý do khác nhau, động kinh vẫn do ngành tâm thần học quản lý và hiểu biết về động kinh của nhân dân vẫn còn bị hạn chế. Khi phỏng vấn 1.000 người tại một cộng đồng dân cư ở Hà Nội, Dinh Đức Thiện và Lê Quang Cường (2004) thấy có đến 46,4% người được hỏi chưa từng bao giờ nghe nói về động kinh và 42,1% cho rằng người bị động kinh không thể làm việc được như người khác. Các số liệu thu

được từ một số nghiên cứu quí mô lớn cho thấy động kinh làm tăng các bệnh về tâm thần như lo lắng, trầm cảm, thiếu tự tin... Tình trạng này có thể một phần do sự khác biệt về tâm lý xã hội như nỗi sợ cơn, trợ giúp xã hội bị giảm và kỳ thị. Chính sự khác biệt về tâm lý xã hội giải thích hiện tượng bệnh nhân động kinh có khuynh hướng rút lui và cô lập khỏi xã hội và từ chối các cơ hội đáng ra có thể mang lại cho họ các mối quan xã hội tốt đẹp. Hiện tượng này phản ánh được ở tỷ lệ kết hôn và sinh đẻ của những người bị động kinh thấp hơn so với dân số chung.

Chất lượng cuộc sống và động kinh

Có thể định nghĩa chất lượng cuộc sống (QOL: Quality Of Life) theo nhiều cách khác nhau. Đó là đáp ứng tình cảm của một cá thể với hoàn cảnh sống, sự khác biệt giữa hoàn cảnh thực tế và mong muốn cá nhân của người đó. Theo Schipper, chất lượng cuộc sống là sự kết hợp của năm lĩnh vực: Thể chất, nghề nghiệp, tâm lý, xã hội và thân thể. Tất cả các bệnh mạn tính đều ít nhiều ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong hai thập niên vừa qua khái niệm chất lượng cuộc sống đã được sử dụng để đánh giá triển vọng điều trị các bệnh ung thư, dài tháo đường và bệnh tim mạch. Tuy nhiên, chỉ những năm gần đây động kinh mới được các nhà nghiên cứu về chất lượng cuộc sống quan tâm.

Tác động mà người bị động kinh phải chịu đựng có lẽ nặng nề hơn các bệnh mạn tính khác, một phần do cơn động kinh xảy ra bất ngờ không biết trước đc ược, một phần do sự kỳ thị của cộng đồng gây nên. Những năm gần đây, người ta nhận thấy trong khi đánh giá ảnh hưởng của động kinh lên cuộc sống người bệnh, không thể chỉ đơn thuần dựa trên việc đếm những cơn động kinh mà cần phải có cái nhìn rộng hơn. Để đánh giá ảnh hưởng một bệnh lên chất lượng cuộc sống, cần tính đến nhiều yếu tố trong đó có chức năng thể chất, xã hội, trạng thái xúc cảm và tâm thần, gánh nặng của các triệu chứng và cảm giác dễ chịu của người bệnh. Hermann đã xuất đánh giá ảnh hưởng của động kinh lên chất lượng cuộc sống căn dựa trên 10 lĩnh vực: Trạng thái chức năng, hoạt động xã hội, ngủ, nghỉ, nghị lực, nhận cảm về sức khoẻ, sự hài lòng về cuộc sống, các hoạt động chính, trạng thái tình cảm và nhận thức. Một vài tác giả khác lại đưa thêm một số tiêu chuẩn như tự đánh giá, mức độ kiểm soát, mức độ độc lập và những cảm giác kỳ thị. Như vậy, để có một phương pháp đánh giá tốt chất lượng cuộc sống, tiêu chuẩn phải toàn diện, ngắn gọn và đơn giản. Cách tiếp cận tốt nhất là dùng một công cụ chung, chuẩn, có bổ sung các phần đặc thù cho từng bệnh. Phần lớn các nghiên cứu về chất lượng cuộc sống ở người trưởng thành bị động kinh đã tiến hành theo cách này.

Tuy việc điều trị động kinh có nhiều kết quả nhưng chất lượng cuộc sống của người bệnh lại vẫn không được cải thiện rõ ràng do yếu tố tâm lý xã hội và ảnh hưởng của động kinh lên cuộc sống sinh hoạt và nghề nghiệp vẫn không thay đổi. Ở nhiều nước, người bị động kinh có thể phải vê hưu sớm, thất nghiệp.

Bên cạnh đó, các cơn động kinh không được kiểm soát, tác dụng không mong muốn của thuốc kháng động kinh và các thiếu hụt về tâm lý thần kinh... ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của họ. Những lúc này, cần có sự tiếp cận toàn diện, các biện pháp chẩn đoán, điều trị hữu hiệu và những lời khuyên đúng đắn cho người bệnh để giúp họ vượt qua các ảnh hưởng tiêu cực của động kinh. Tại Mỹ, một chương trình chăm sóc toàn diện về động kinh bao gồm nhiều thày thuốc chuyên khoa trong đó có các nhà tâm lý học, y tá, các nhà hoạt động xã hội với sự trợ giúp đặc biệt về mặt kỹ thuật. Các thành viên của chương trình sẽ cùng nhau điều trị những người bị động kinh và giải quyết những vấn đề phức tạp liên quan đến động kinh. Ở châu Âu, chăm sóc toàn diện được đề cập từ những năm 90, nhưng những chương trình này vẫn chỉ giới hạn ở các trung tâm y tế lớn bao gồm đánh giá, điều trị vật lý trị liệu và tổ mạng lưới chăm sóc người bệnh tới các cơ sở. Để khắc phục hạn chế này, các trung tâm y tế lớn liên hệ tốt với y tế cơ sở. Các phương tiện thông tin truyền thông cần quảng bá rộng rãi các kiến thức phổ thông về động kinh để người bệnh bị động kinh có thể dễ dàng hoà nhập được với cộng đồng và dần xoá bỏ các kỳ thị sai trái về loại bệnh này. Trong từng khu vực, nên có một thày thuốc chuyên khoa chịu trách nhiệm chăm sóc những người động kinh để có thể phối hợp giữa điều trị, tư vấn với hỗ trợ về mặt tâm lý. Cuối cùng, chăm sóc toàn diện phải được thực hiện với nhiều mức độ khác nhau tuỳ hoàn cảnh, điều kiện kinh tế, trang thiết bị của từng địa phương.

Hiệu quả điều trị động kinh có ảnh hưởng rất rõ nét lên chất lượng cuộc sống. Tần số cơn động kinh có ảnh hưởng quyết định tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Khi cơn động kinh được điều trị tốt, chất lượng cuộc sống sẽ không giảm nhiều. Các nghiên cứu ở Pháp, Đức, Tây Ban Nha và Anh đã cho thấy rằng cho dù có sự khác biệt về tâm lý xã hội giữa các quốc gia, chất lượng cuộc sống luôn tỷ lệ nghịch với tần số và độ nặng của cơn động kinh. Mục đích của phương pháp điều trị động kinh bằng phẫu thuật là để cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy thực chất phương pháp này mới chỉ tập trung chủ yếu vào giải quyết tình trạng động kinh chứ chưa chú trọng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trước khi khái niệm về chất lượng cuộc sống ra đời, sự cải thiện tình trạng tâm lý xã hội sau mổ được cho là do kết quả của việc hạn chế được cơn động kinh. Tuy nhiên, người ta vẫn thấy rằng mặc dù tần số cơn động kinh giảm có thể giúp cải thiện các chức năng về tâm lý xã hội nhưng tỉ lệ kiểm được việc làm cũng chỉ thay đổi không đáng kể. Cắt hoàn toàn cơn động kinh là mục tiêu của phẫu thuật nhưng không phải lúc nào cũng thực hiện được. Đôi với một số trường hợp, phẫu thuật chỉ giúp giảm giảm tần suất cơn, qua đó giảm một phần ảnh hưởng của động kinh lên cuộc sống.

Các thuốc kháng động kinh kiểm soát được cơn có thể cải thiện đáng kể một vài lĩnh vực của chất lượng cuộc sống nhất là khi chọn được liều tối ưu (kiểm soát được cơn và không có tác dụng không mong muốn). Nghiên cứu ở những người bị động kinh kháng thuốc có dùng thuốc kháng động kinh cho

thấy việc cải thiện chất lượng cuộc sống không liên quan đến tác dụng giảm tần số cơn của thuốc mà lại do tác dụng gây hưng phấn hoặc ổn định khí sắc của thuốc. Hiện nay có khoảng 12 loại thuốc kháng động kinh khác nhau trên thị trường với các cơ chế hoạt động khác nhau. Vậy tác động của thuốc kháng động kinh đến chất lượng cuộc sống như thế nào-vấn đề này còn rất ít nghiên cứu để cập đến.

Khoảng trống điều trị

Thuật ngữ khoảng trống điều trị đang dần dần được đưa vào sử dụng trong các bản báo cáo của ngành tế, các báo ngoài ngành và thông tin trên mạng internet. Khoảng trống điều trị là thuật ngữ dùng để chỉ *số người bị một bệnh nào đó cần được điều trị nhưng không được điều trị*. Khái niệm này đang dần dần được đưa vào sử dụng trong các bản báo cáo trong và ngoài ngành tế để đánh giá hiệu quả của công tác chăm sóc sức khỏe. Khoảng trống điều trị đối với động kinh ở các nước đang phát triển rất lớn. Theo một nghiên cứu tại nông thôn Pakistan (1994) và Ethiopia (1990), khoảng trống điều trị cao đến 98%. Đối với các nước phát triển, mặc dù chưa có nghiên cứu nào đi sâu vào vấn đề này nhưng chắc chắn khoảng trống này thấp hơn nhiều. Ước lượng được khoảng trống điều trị là thước đo quan trọng để tiến tới cải thiện chất lượng điều trị. Vì vậy, các nghiên cứu hiện nay về động kinh cần thiết kế những câu hỏi để tìm ra khoảng trống này.

Nói về nguyên nhân, có nhiều lý do dẫn đến khoảng trống điều trị: Diện biến của cơn động kinh, chất lượng dịch vụ y tế và việc người bệnh tự tìm phương pháp chữa trị không đúng, nhất là khi cơn động kinh diễn ra không thường xuyên làm người bệnh chỉ dùng thuốc khi có cơn càng làm khoảng trống này tăng lên. Đây là chưa kể có những thể động kinh không điển hình hoặc do thày thuốc còn kém kinh nghiệm dẫn đến một tỉ lệ không nhỏ bệnh nhân không được điều trị. Một lý do nữa liên quan đến khoảng trống điều trị là dịch vụ y tế đôi khi không tiếp cận được bệnh nhân hoặc không đáp ứng được nhu cầu chữa trị. Bệnh nhân nghèo có thể không có khả năng chi trả viện phí hoặc cho dù được phát thuốc miễn phí nhưng chi phí đi lại tốn kém do nơi ở cách xa trung tâm y tế cũng là một lý do làm người bệnh không muốn điều trị. Mặt khác, chính vì nhiều người muốn tự điều trị cho mình nên việc họ điều trị thế nào sẽ ảnh hưởng đáng kể đến khoảng trống điều trị. Tất cả điều này phụ thuộc vào trình độ giáo dục văn hóa, tính cách và sự hiểu biết của người bệnh về nguyên nhân gây động kinh. Việc bệnh nhân không đủ tiền mua thuốc cũng là một lý do làm tăng tỉ lệ không điều trị, tuy nhiên luôn tất cả những điều nêu trên chỉ là một trong rất nhiều lý do phối hợp với nhau tạo nên khoảng trống điều trị.

Mặc dù động kinh đã được ghi nhận cách đây hơn 4.000 năm và trên thế giới đã có hơn 50 triệu người mắc bệnh này nhưng, theo báo cáo của Liên Hội Quốc tế chống động kinh (2002), có đến 85% số người này lại không điều trị với

nhiều lý do khác nhau. Bên cạnh các bệnh nhân không được điều trị, có những người không phải bị động kinh vẫn phải dùng thuốc kháng động kinh do chẩn đoán sai, từ đó dẫn đến một tỉ lệ “kháng thuốc” giả tạo xuất hiện.

Để khắc phục khoảng trống điều trị, trong thời gian tới cần nghiên cứu về hiểu biết và thái độ của người bệnh cũng như của cộng đồng đối với động kinh, qua đó tiến tới nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị loại bệnh lý này với mục tiêu cuối cùng là nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Trong nước

1. Đinh Đức Thiện, Lê Quang Cường (2004). Nghiên cứu kiến thức, thái độ, thực hành của nhân dân Phường Nhân Chính- Quận Thanh Xuân- Thành phố Hà Nội đối với động kinh. Tạp chí Nghiên cứu Y Học-ĐHY Hà Nội. Vol 28(2):87-93

Ngoài nước

2. Andermann LF. (1995). Epilepsy in developing countries. *Transcultural Psychiatr Res Rev*; 351-84.
3. Arnston P, Drodge D, Norton R, et al. (1986). The perceived psychosocial consequences of having epilepsy. In: whitman S, Hermann B, eds. *Psychopathology in epilepsy: social dimensions*. Oxford: Oxford University Press.; 143-61.
4. Aziz H, Akhter SW, Hassan KZ. (1997). Epilepsy in Pakistan: stigma and psychosocial problems: a population-based epidemiological study. *Epilepsia*; 38: 1069-73.
5. Baker GA, Brooks JL, Buck D, et al. (2000). The stigma of epilepsy: A European perspective. *Epilepsia*; 41: 98-104.
6. Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. (1997). Quality of life in people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*; 38: 353-62.
7. Banfi R, Borselli G, Marinai C, et al. (1995). Epidemiological study of epilepsy by monitoring prescriptions of antiepileptic drugs. *Parm World Sci*; 17:138-40.
8. Birbeck GL. (2000). Seizures in rural Zambia. *Epilepsia*; 41:277-81.
9. Cockerell OC, Eckele I, Goodridge DM, et al. (1996). Epilepsy in a population of 6000 re-examined: secular trends in first attendance rates, prevalence, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 58:570-6.
10. Desai P, Padma MV, Jain S, et al . (1998). Knowledge, attitudes and practice of epilepsy: experience at a comprehensive rural health services project. *Seizure*; 7:133-8.

11. Elwes RD, Marshall J, Beattie A, et al. (1991). Epilepsy and employment: a community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 54: 200-3.
12. Goodridge DMG, Shorvon SD. (1983). Epileptic seizures in a population of 6000, II: treatment and prognosis. *Br Med J*; 287:645-7 [[correction, 1020].
13. Hauser WA, Hesdorffer DC. (1990). Epilepsy: frequency, causes and consequences. Maryland: Epilepsy Foundation of America.
14. Hermann BP, Whitmann S. (1986). Psychopathology in epilepsy: a multi-etiological model. In : Whitman S, Hermann BP, eds. *Psychopathology in epilepsy: social dimensions*. Oxford: Oxford University Press; 5-37.
15. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. (1996). The clinical course of epilepsy and its psychological correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia*; 37: 148-61.
16. Kale R. (1997). Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ*; 315: 2-3.
17. Meador K. (1993). Assessing the contribution of neuropsychological functions to quality of life. In: Chadwick DW, Baker GA, Jacoby A, eds. *Quality of life and quality of care in epilepsy: update 1993*. Oxford: Royal Society of Medicine Round Table Series 31,: 55-62.
18. Placencia M, Stander JW, Roman M, et al. (1994). The characteristics of epilepsy in a large untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;57:320-
19. Scambler G. (1984). Perceiving and coping with stigmatising illness. In: Fitzpatrick R, Hinton J, Newman S, et al., eds. *The experience of illness*. London Tavistock; 203-26.
20. Scott RA, Lhatoo SD, Stander JW. (2001). The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here. *Bull WHO*; 79:344-51.
21. Shorvon SD, Farmer PJ. (1998). Epilepsy in developing countries: a review of epidemiological, sociocultural and treatment aspects. *Epilepsia*; 29: S36-54.
22. Sridharan R, Radhakrishnan K, Ashok PP, et al. (1986). Epidemiological and clinical study of epilepsy in Benghazi, Libya. *Epilepsia*; 27:60-5.
23. Younis YO. (1983). Epidemiology of epilepsy among school populations in Khartoum Province, Sudan. *J Trop Med Hygiene*;86:213-6.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

ĐỘNG KINH

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập: BS. KIM LIÊN
Sửa bản in: QUANG CƯỜNG - QUỐC HOÀN
Trinh bày bìa: HOÀNG ÁNH

In 1000 cuốn, khổ 16x24 cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Căn cứ kế hoạch xuất bản số: 760 -13/XB-QLXB ngày 10/01/2005.
In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2005.

Tìm đọc

- ❖ *Động kinh là gì*
- ❖ *Bệnh động kinh*
- ❖ *Thực hành lâm sàng thần kinh học (Tập 1+2)*
- ❖ *Bệnh động kinh ở trẻ em*
- ❖ *Thần kinh học trẻ em*
- ❖ *Sổ tay điều trị thần kinh*
- ❖ *Thực hành thần kinh các bệnh và hội chứng thường gặp*

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại: 04.7625934 - 7627819 - Fax: 84.4.7625923

E-mail: xuatbanyhoc@netnam.vn

\$017 201



MS 61 - 617.9
13-2005
YH - 2005

GIÁ: 50.000Đ